

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2001 年 10 月 4 日 (04.10.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/72749 A1(51) 国際特許分類: C07D 471/04, A61K 31/444,
31/4745, A61P 43/00, 37/06, 29/00, 19/02

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/02439

(22) 国際出願日: 2001 年 3 月 27 日 (27.03.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2000-086313 2000 年 3 月 27 日 (27.03.2000) JP
特願2000-086524 2000 年 3 月 27 日 (27.03.2000) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品
工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES,
LTD.) [JP/JP]; 〒540-8645 大阪府大阪市中央区道修町
四丁目1番1号 Osaka (JP).

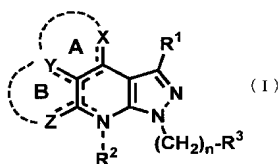
(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 内川 治
(UCHIKAWA, Osamu) [JP/JP]; 〒655-0002 兵庫県
神戸市垂水区小東山2丁目15番地の16 Hyogo (JP).
三井恵太 (MITSUI, Keita) [JP/JP]; 〒565-0823 大阪
府吹田市山田南50番地1-428号 Osaka (JP). 浅川明
子 (ASAKAWA, Akiko) [JP/JP]; 〒569-1146 大阪府
高槻市赤大路町44番2棟202号 Osaka (JP). 森本
繁 (MORIMOTO, Shigeru) [JP/JP]; 〒584-0067 大阪
府富田林市錦織南1丁目7-13 Osaka (JP). 山本政隆
(YAMAMOTO, Masataka) [JP/JP]; 〒546-0042 大阪府
大阪市東住吉区西今川2丁目3番27-601号 Osaka (JP).
木村宏之 (KIMURA, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒590-0975 大
阪府堺市大浜中町1丁目2番20号808 Osaka (JP). 守谷岳
郎 (MORIYA, Takeo) [JP/JP]; 〒562-0005 大阪府箕面
市新稲3-3-10 箕面ブジノースB-202 Osaka (JP). 水野
正博 (MIZUNO, Masahiro) [JP/JP]; 〒618-0001 大阪
府三島郡島本町山崎四丁目19番1-306号 Osaka (JP).

[続葉有]

(54) Title: CONDENSED PYRAZOLE DERIVATIVES, PROCESS FOR PRODUCING THE SAME AND USE THEREOF

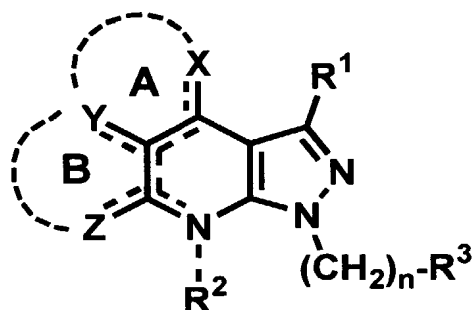
(54) 発明の名称: 縮合ピラゾール誘導体、その製造法および用途



(57) Abstract: Novel medicinal compositions for inhibiting Th2-selective immune response and medicinal compositions for inhibiting cyclooxygenase characterized by containing condensed pyrazole derivatives represented by the general formula (I) or salts thereof.

(57) 要約:

式 (I) :



で表わされる縮合ピラゾール誘導体またはその塩を含有することを特徴とする、
新規なTh2選択的免疫応答抑制用医薬組成物およびシクロオキシゲナーゼ阻害
用医薬組成物。



WO 01/72749 A1



(74) 代理人: 青山 葆 外(AOYAMA, Tamotsu et al.); 〒540-0001 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号 IMPビル 青山特許事務所 Osaka (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明 細 書

縮合ピラゾール誘導体、その製造法および用途

5 技術分野

本発明は、免疫機能の異常に起因する疾患、免疫機能の異常を伴う疾患、および臓器や骨髄の移植に伴って発生する移植片拒絶反応や移植片対宿主病に対する予防および治療剤として有用であり、優れた抗炎症作用、鎮痛作用、解熱作用を示す新規縮合ピラゾール誘導体、その製造法および用途に関する。

10

背景技術

15

免疫応答において中心的な役割を担っているリンパ球、すなわち、ヘルパーT細胞（Th）が、サイトカイン分泌パターンによってTh1細胞およびTh2細胞の2つのサブセットに分類されることがMosmannらによって提唱〔ジャーナル・オブ・イムノロジー（J. Immunol. ）、第136巻、2348頁（1986年）〕された。それ以来、Th1細胞とTh2細胞のバランス異常が、アレルギー疾患や自己免疫疾患などの免疫機能の異常に起因する疾患や、免疫機能の異常を伴う疾患の発症や増悪に深く関わっていることが明らかにされつつある〔メディカル・イムノロジー（Medical Immunology ）、第15巻、401頁（1988年）、アニュアル・レビュー・オブ・イムノロジー（Annual Review of Immunology ）、第12巻、227頁（1994年）、イムノロジー・トゥデイ（Immunology Today ）、第17巻、138頁（1996年）〕。なかでもアレルギー疾患は、主にTh2細胞数の増加や機能亢進が考えられ、IgE抗体やIL-4、IL-5の産生亢進が増悪因子の一つとなっている。Th2細胞から産生

20

25

されるサイトカインのうちIL-4はIgE抗体産生を促進し、IL-5は好酸球の分化、増殖、遊走を促進すると共に、その延命効果も示す。したがって、Th2細胞の機能を抑える薬物は、アレルギー疾患を改善する可能性を秘めている。

アレルギー性疾患のうち、遅発型のアレルギー反応に起因する重症の喘息やアトピー性皮膚炎などは、現在使用されているような主に即時型アレルギー反応を

抑制する抗アレルギー剤ではその臨床効果が十分ではない。そこで、ステロイド剤が臨床で汎用されているが、長期服用による様々な副作用（ステロイド皮膚症、副腎皮質機能不全症など）が問題となっている。

また、免疫抑制薬としてサイクロスポリンやタクロリムスが用いられているが、これらの薬剤はT h 2側の免疫応答を抑制するばかりか、T h 1側の免疫応答をも抑制する非特異的な作用を有しているために感染抵抗力の低下を招き、さらに腎毒性、肝毒性などの重篤な副作用が問題となっている。さらに、特開平10-298181号、特開平10-324631号、特開平10-330369号、WO98/47899およびジャーナル・オブ・イムノロジー (J. Immunol.)、162巻、7470頁（1999年）には、それぞれT h 2免疫応答抑制作用を有する縮合複素環化合物が開示されているが、T h 2免疫応答抑制作用を有する縮合ピラゾール誘導体については、これまでに報告がない。

本発明に関連するピラゾロ [3, 4-b] ピリジン誘導体としては特開昭48-57995号（1973年）、特開昭48-81891号、米国特許第3840546号（1974年）、アーカイブ・デア・ファーマジー (Arch. Pharma.) 307巻、117頁（1974年）に記載されている。

また、これまでに炎症、疼痛、発熱などの炎症性疾患の治療の目的で、非ステロイド性抗炎症剤 (NSAIDs) が広く用いられてきたが、消化管障害の副作用を十分に乖離することができず、臨床上問題とされてきた。

近年、非ステロイド性抗炎症剤の作用点であるシクロオキシゲナーゼ (COX) には、COX-1およびCOX-2という2つのアイソザイムが存在しており、構成型酵素であるCOX-1を阻害することが消化管障害を引き起こすのではないかという説が提唱されて以来、消化管障害の克服を目指してCOX-2選択的阻害薬の開発が盛んに行われている。その結果、消化管障害の少ないNSAIDsとしてサール社からセレコキシブが、メルク社からロフェコキシブが1999年に発売された。しかしながら、例えば、セル (Cell)、83巻、483頁（1995年）には、COX-1ノックアウトマウスに胃障害が認められない事実が、ヨーロッパ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー (Eur. J. Pharm.)、380巻、271頁（1998年）にはCOX-1選択的阻害薬でも胃粘膜細胞

のアポトーシスを惹起しない薬剤では胃障害が小さい事実が指摘されており、C O X - 2 選択的阻害薬が即ち消化管障害を完全に克服しうるかどうか疑問視されている。

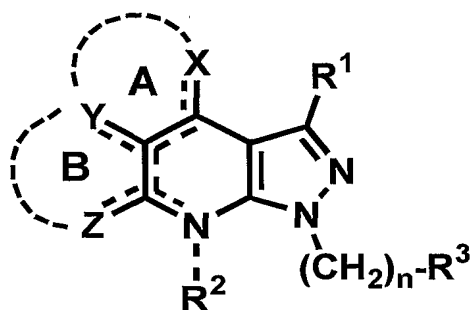
5 発明の概要

本発明は、アレルギー反応に関与する I L - 4 や I L - 5 などのサイトカインおよび I g E 抗体の産生で代表される T h 2 側の免疫応答を選択的に抑制して、T h 1 および T h 2 のバランスをコントロールすることにより、有効かつ少ない副作用でアレルギー性疾患を予防または治療する新規な T h 2 選択的免疫応答抑制剤を提供することを目的とする。

また、前記のごとく、従来の N S A I D s は、その強力な薬効の反面、乖離しがたい消化管障害が長期服用者や高齢者への適用を困難にし、医薬品として十分満足できる化合物の開発がこれまで切望されてきた。従来の N S A I D s に特徴的なカルボキシル基を構造内に保有せず、従来の抗炎症剤の構造とは基本骨格が全く異なる新たな C O X 阻害薬の開発は、優れた抗炎症、鎮痛、解熱作用を発現すると共に、消化管障害の乖離が大いに期待される。

本発明は、このような C O X 阻害薬を開発することをも目的とする。

本発明者らは、種々検討した結果、式 (I) :



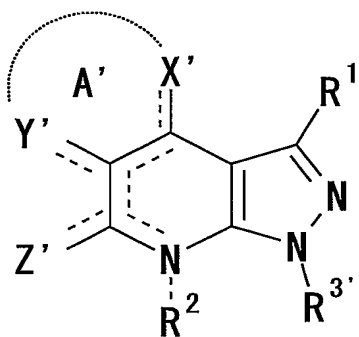
[式中、R¹は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいチオール基またはエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基、R²は無置換、水素原子ま

たは置換基を有していてもよい炭化水素基、

R^3 は置換基を有していてもよい複素環基、X、YおよびZは、各々、水素、ハロゲン、ニトリル、置換基を有していてもよい炭化水素基、エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基、置換基を有していてもよいアシル基、
5 NR^4R^5 、酸素原子、 OR^4 、硫黄原子または SR^4 (R^4 および R^5 は、各々、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基または両方が一緒になってそれらが結合する窒素原子と共に環状アミノ基もしくは複素環基を形成してもよい) あるいはXとYとが一緒になってA環を、またはYとZとが一緒になってB環を形成してもよい、実線と破線とで示す結合
10 部分は単結合または二重結合のいずれか、破線で示す結合部分は単結合または無置換のいずれか、A環は置換基を有していてもよい5ないし7員の同素または複素環、B環は置換基を有していてもよい5ないし7員の同素または複素環、nは0または1の整数を示す] で表わされる縮合ピラゾール誘導体またはその塩がI
L-4やI L-5などのサイトカインの産生およびI g E抗体の産生を選択的に
15 抑制してTh 2側の免疫応答を選択的に抑制する一方、Th 1側のサイトカインであるIFN- γ に影響しないことを見い出し、これらの知見に基づいてさらに研究を重ねた結果、本発明を完成するに至った。

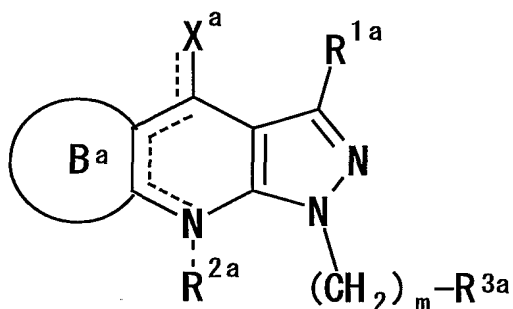
すなわち、本発明は、式(I)で表わされる縮合ピラゾール誘導体(以下、単
20 に化合物(I)と称する場合がある)またはその塩を含有することを特徴とするTh 2選択的免疫応答抑制用医薬組成物を提供するものである。本発明の医薬組成物は、とりわけ、免疫機能異常に起因または免疫機能異常を伴う疾患の予防・治療剤、移植片拒絶反応の予防・治療剤、移植片対宿主病の予防・治療剤、アレルギー性疾患の予防・治療剤、Th 1/Th 2バランス調節剤として有用である。

25 本発明は、これらの有効成分またはその製造用中間体として有用な新規化合物である式(I'):



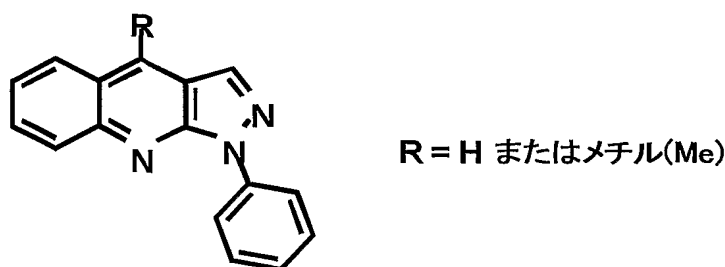
[式中、 R^1 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいチオール基またはエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基、 R^2 は無置換、水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基、 R^3 は置換基を有していてもよい、ヘテロ原子として1個の窒素原子のみを含む不飽和複素環基、 X' 、 Y' および Z' は、各々、水素、ハロゲン、ニトリル、置換基を有していてもよい炭化水素基、エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基、置換基を有していてもよいアシル基、 $-CON_3$ 、 $-NR^4R^5$ 、 $=N-N=R^4$ 、 $-N_3$ 、酸素原子、 $-OR^4$ 、硫黄原子または $-SR^4$ (R^4 および R^5 は、各々、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基または両方が一緒になってそれらが結合している窒素原子とともに環状アミノ基または複素環基を形成してもよい) あるいは X' と Y' とが一緒になって A' 環を形成してもよい、ただし、 X' および Z' のいずれか一方は酸素原子または $-OR^4$ 、実線と破線とで示す結合部分は単結合または二重結合のいずれか、破線で示す結合部分は単結合または無置換のいずれか、 A' 環は置換基を有していてもよい5ないし7員の同素または複素環を示す] で表わされる縮合ピラゾール誘導体 (以下、単に化合物 (I') と称する場合がある) またはその塩、およびその製造法も提供する。

また、本発明者らは、種々検討した結果、化合物 (I) またはその塩、なかでも式 (式 (Ia)) :



[式中、 R^{1a} は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基またはエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基、 R^{2a} は無置換、水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基、 R^{3a} は置換基を有していてもよい複素環基、 X^a は水素、ハロゲン、ニトリル、置換基を有していてもよい炭化水素基、エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基、置換基を有していてもよいアシル基、 $-NR^{4a}R^{5a}$ 、酸素原子、 $-OR^{4a}$ 、硫黄原子または $-SR^{4a}$ (R^{4a} および R^{5a} は、各々、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または両方が一緒になってそれらが結合する窒素原子と共に環状アミノ基もしくは複素環基を形成してもよい)、実線と破線とで示す結合部分は単結合または二重結合のいずれか、破線で示す結合部分は単結合または無置換のいずれか、 B^a 環は置換基を有していてもよい5ないし7員の同素または複素環、 m は0または1の整数を示す]で表わされるピラゾロキノリン誘導体またはその塩が所望のCOX阻害活性を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

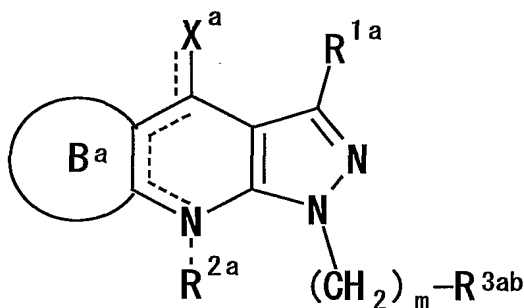
なお、ピラゾロキノリン誘導体として、モーナーツヘフテ・フューア・ケミー (Monatsh. Chem.)、128巻、85頁(1997年)には、式：



で表される化合物に鎮痛作用があることが記載されている。

かくして、本発明は、式 (I) で表わされるピラゾール誘導体またはその塩を
 含有することを特徴とする COX 阻害用医薬組成物、特に、炎症性疾患の予防・
 治療剤、関節炎の予防・治療剤、リウマチの予防・治療剤、慢性関節リウマチの
 予防・治療剤として有用な医薬組成物を提供するものである。

式 (I a') :



[式中、 R^{1a} は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基またはエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基、 R^{2a} は無置換、水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基、 R^{3ab} は置換基を有していてもよい、ヘテロ原子として2個以下の窒素原子を含む不飽和複素環基またはヘテロ原子として1個の窒素原子と1個の硫黄原子とを含む不飽和単環式複素環基、 X^a は水素、ハロゲン、ニトリル、置換基を有していてもよい炭化水素基、エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基、置換基を有していてもよいアシル基、 $-NR^{4a}R^{5a}$ 、酸素原子、 $-OR^{4a}$ 、硫黄原子または $-SR^{4a}$ (R^{4a} および R^{5a} は、各々、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または両方が一緒になってそれらが結合する窒素原子と共に環状アミノ基もしくは複素環基を形成してもよい)、実線と破線とで示す結合部分は単結合または二重結合のいずれか、破線で示す結合部分は単結合または無置換のいずれか、 B^a 環は置換基を有していてもよい5ないし7員の環素または複素環、 m は0または1の整数を示す] で表わされるピラゾロキノリン誘導体またはその塩は、文献
 未記載の新規化合物であり、本発明はまた、このような新規な式 (I a') で表

わされるピラゾロキノリン誘導体またはその塩およびその製造法も提供する。

発明の詳細な説明

式 (I)、(I')、(Ia) および (Ia') で表わされる縮合ピラゾール誘導体は、各種の異性体形として存在しうるが、本明細書においては、単離されたそれらの異性体形、その混合物も含めて式 (I)、(I')、(Ia) および (Ia') で表わす。

本明細書で用いる用語「Th 1」および「Th 2」は、各々、「タイプ 1 ヘルパー T 細胞」および「タイプ 2 ヘルパー T 細胞」を意味する。

本明細書中で用いられる用語「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、例えば、脂肪族炭化水素基、単環式飽和炭化水素基および芳香族炭化水素基などがあげられ、炭素数 1 ないし 16 個のものが好ましい。具体的には、例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基およびアリール基などが用いられる。

「アルキル基」は、例えば、低級アルキル基などが好ましく、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチルおよび tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどの C₁₋₆ アルキル基などが汎用される。

「アルケニル基」は、例えば、低級アルケニル基などが好ましく、例えば、ビニル、1-プロペニル、アリル、イソプロペニル、ブテニルおよびイソブテニルなどの C₂₋₆ アルケニル基などが汎用される。

「アルキニル基」は、例えば、低級アルキニル基などが好ましく、例えば、エチニル、プロパルギルおよび 1-プロピニルなどの C₂₋₆ アルキニル基などが汎用される。

「シクロアルキル基」は、例えば、低級シクロアルキル基などが好ましく、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルなどの C₃₋₆ シクロアルキル基などが汎用される。

「アリール基」は、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ビフェニル、2-インデニルおよび 2-アンスリルなどの C₆₋₁₄ アリール基などが好ましく、例えば、フェニル基などが汎用される。

「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、例えば、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシル基、ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基（例えば、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブromoエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3,3,3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、4,4,4-トリフルオロブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5,5,5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6,6,6-トリフルオロヘキシルなどのハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基）、低級アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、シクロプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、シクロブトキシ、ペンチルオキシ、シクロペンチロキシ、ヘキシルオキシ、シクロヘキシロキシなどの C_{1-6} アルコキシ基など）、アミノ基、モノ-低級アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノなどのモノ- C_{1-6} アルキルアミノ基など）、ジ-低級アルキルアミノ基（例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなどのジ- C_{1-6} アルキルアミノ基など）、カルボキシル基、低級アルキルカルボニル基（例えば、アセチル、プロピオニルなどの C_{1-6} アルキルカルボニル基など）、低級アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニルなどの C_{1-6} アルコキシカルボニル基など）、カルバモイル基、モノ-低級アルキルカルバモイル基（例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなどのモノ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基など）、ジ-低級アルキルカルバモイル基（例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルなどのジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基など）、アリールカルバモイル基（例えば、フェニルカルバモイル、ナフチルカルバモイルなどの C_{6-10} アリールカルバモイル基）、アリール基（例えば、フェニル、ナフチルなどの C_{6-10} アリール基）、アリールオキシ基（例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシなどの C_{6-10} アリールオキシ基）、ハロゲン化されていてもよい低級アルキルカルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、トリフルオロアセチルアミノなどのハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボ

ニルアミノ基など) などが用いられる。

該「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」は、前記の置換基を、炭化水素基の置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合は各置換基は同一または異なっているてもよい。

本明細書中で用いる用語「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれた1種または2種1ないし4個（好ましくは1ないし3個）のヘテロ原子を含む5ないし14員（好ましくは5ないし10員）の（単環式ないし3環式、好ましくは単環式または2環式）複素環基などがあげられる。例えば、2-または3-チエニル、3-フリル、1-, 2-または3-ピロリル、1-, 2-または3-ピロリジニル、2-, 4-または5-オキサゾリル、3-, 4-または5-イソオキサゾリル、2-, 4-または5-チアゾリル、3-, 4-または5-イソチアゾリル、3-, 4-または5-ピラゾリル、2-, 3-または4-ピラゾリジニル、2-, 4-または5-イミダゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、1H-または2H-テトラゾリルなどの炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む5員環基、例えば、2-, 3-または4-ピリジニル、N-オキシド-2-, 3-または4-ピリジニル、2-, 4-または5-ピリミジニル、N-オキシド-2-, 4-または5-ピリミジニル、チオモルホリニル、モルホリニル、ピペリジノ、2-, 3-または4-ピペリジニル、チオピラニル、1, 4-オキサジニル、1, 4-チアジニル、1, 3-チアジニル、ピペラジニル、トリアジニル、3-または4-ピリダジニル、ピラジニル、N-オキシド-3-または4-ピリダジニルなどの炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む6員環基、例えば、インドリル、ベンゾフリル、ベンズオキサゾリル、ベンズイミダゾリル、キノリニル、イソキノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、インドリジニル、キノリジニル、1, 8-ナフチリジニル、ジベンゾフラニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナント

リジニル、クロマニル、フェノチアジニル、フェノキサジニルなどの炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む2環性または3環性縮合環基（好ましくは、前記の5または6員環が炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含んでいてもよい5または6員環基1または2個と縮合して形成される基）などが用いられる。中でも、炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含む5ないし7員（好ましくは5または6員）の複素環基が好ましい。

該「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」が有していてもよい置換基としては、例えば、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、低級アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどの C_{1-6} アルキル基など）、シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の C_{3-6} シクロアルキル基など）、低級アルキニル基（例えば、エチニル、1-プロピニル、プロパルギル等の C_{2-6} アルキニル基など）、低級アルケニル基（例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニルなどの C_{2-6} アルケニル基など）、アラルキル基（例えば、ベンジル、 α -メチルベンジル、フェネチル等の C_{7-11} アラルキル基など）、アリーール基（例えば、フェニル、ナフチルなどの C_{6-10} アリーール基など、好ましくはフェニル基）、低級アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等の C_{1-6} アルコキシ基など）、アリーールオキシ基（例えば、フェノキシ等の C_{6-10} アリーールオキシ基など）、低級アルカノイル基（例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル等の C_{1-6} アルカノイル基など）、アリーールカルボニル（例えば、ベンゾイル基、ナフトイル基等の C_{6-10} アリーールカルボニル基など）、低級アルカノイルオキシ基（例えば、ホルミルオキシ、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ等の C_{1-6} アルカノイルオキシ基など）、アリーールカルボニルオキシ基（例えば、ベンゾイルオ

キシ、ナフトイルオキシ等の C_{6-10} アリールカルボニルオキシ基など)、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなどの C_{1-6} アルコキシカルボニル基など)、アラキルオキシカルボニル(例えば、ベンジルオキシカルボニル等の C_{7-11} アラキルオキシカルボニル基など)、カルバモイル基、モノー、ジーまたはトリーハロゲノー低級アルキル基(例えば、クロロメチル、ジクロロメチル、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチルなどのモノー、ジーまたはトリーハロゲノー C_{1-4} アルキル基など)、オキシ基、アミジノ基、イミノ基、アミノ基、モノー低級アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ等のモノー C_{1-4} アルキルアミノ基など)、ジー低級アルキルアミノ基(例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジブチルアミノ等のジー C_{1-4} アルキルアミノ基など)、炭素原子と1個の窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子を1ないし3個含んでもよい3ないし6員の環状アミノ基(例えば、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピロリニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ジヒドロピリジニル、ピリジニル、N-メチルピペラジニル、N-エチルピペラジニルなどの3ないし6員の環状アミノ基など)、アルキレンジオキシ基(例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなどの C_{1-3} アルキレンジオキシ基など)、ヒドロキシル基、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、スルホ基、スルフィノ基、ホスホノ基、スルファモイル基、モノアルキルスルファモイル基(例えば、N-メチルスルファモイル、N-エチルスルファモイル、N-プロピルスルファモイル、N-イソプロピルスルファモイル、N-ブチルスルファモイル等のモノー C_{1-6} アルキルスルファモイル基など)、ジアルキルスルファモイル基(例えば、N,N-ジメチルスルファモイル、N,N-ジエチルスルファモイル、N,N-ジプロピルスルファモイル、N,N-ジブチルスルファモイル等のジー C_{1-6} アルキルスルファモイル基など)、アルキルチオ基(例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブ

チルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオなどのC₁₋₆アルキルチオ基など)、アリアルチオ基(例えば、フェニルチオ、ナフチルチオ等のC₆₋₁₀アリアルチオ基など)、低級アルキルスルフィニル基(例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル等のC₁₋₆アルキルスルフィニル基など)、アリアルスルフィニル基(例えば、フェニルスルフィニル、ナフチルスルフィニル等のC₆₋₁₀アリアルスルフィニル基など)、低級アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル等のC₁₋₆アルキルスルホニル基など)、アリアルスルホニル基(例えば、フェニルスルホニル、ナフチルスルホニルなどのC₆₋₁₀アリアルスルホニル基など)などが用いられる。

該「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」は、前記の置換基を、複素環基の置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合は各置換基は同一または異なっている。

本明細書中で用いる用語「置換基を有していてもよいアミノ基」は、置換基として、例えば、前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」などを1または2個有していてもよいアミノ基などがあげられる。この「アミノ基」が有していてもよい置換基の好ましいものとしては、例えば、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリアル基などである。該「C₁₋₆アルキル基」、「C₆₋₁₀アリアル基」が有していてもよい置換基としては、前記「炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様のものが用いられる。

本明細書中で用いる用語「R⁴およびR⁵が一緒になってそれらが結合する窒素原子と共に形成してもよい環状アミノ基もしくは複素環基」の「環状アミノ基もしくは複素環基」としては、炭素原子と1個の窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子を1ないし3個含んでもよい3ないし6員の環状アミノ基(例えば、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピロリニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イミダゾリジニル、ペリジニル、モルホリニル、ジヒドロピリジニル、ピリジニル、N-メチルピペラジニル、N-エチルピペラジニルなど)が挙げられる。

本明細書中で用いる用語「置換基を有していてもよいチオール基」は、置換基として、例えば、前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」などを有していてもよいチオール基などがあげられる。この「チオール基」が有していてもよい置換基の好ましいものとしては、例えば、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリール基などである。該「C₁₋₆アルキル基」、「C₆₋₁₀アリール基」が有していてもよい置換基としては、前記「炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様のものが用いられる。

本明細書中で用いる用語「置換基を有していてもよい低級アルキル基」の「低級アルキル基」は、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチルおよびtert-ブチルなどのC₁₋₆アルキル基などを示し、置換基として、例えば、前記「炭化水素基」が有していてもよい置換基などを1ないし3個有していてもよい。

本明細書中で用いる用語「置換基を有していてもよい低級アルコキシ基」の「低級アルコキシ基」は、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシおよびtert-ブトキシなどのC₁₋₆アルコキシ基などを示し、置換基として、例えば、前記「炭化水素基」が有していてもよい置換基などを1ないし3個有していてもよい。

本明細書中で用いる用語「置換基を有していてもよいベンゼン環」としては、例えば、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアミノ基、アミド基（例えば、アセトアミドなどのC₁₋₆アシルアミノ基、好ましくはC₁₋₆アルカノイルアミノ基など）、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基（例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなどのC₁₋₆アルキレンジオキシ基など）、および前記の「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」が有していてもよい置換基と同様な基などから選ばれる同一または異なった1ないし3個（好ましくは1または2個）の置換基を置換可能な位置に有していてもよいベンゼン環を示す。

これらの「置換基を有していてもよい炭化水素基」、「置換基を有していてもよいアミノ基」および「置換基を有していてもよい低級アルコキシ基」としては、

例えば、前記で詳細に説明したものと同様のものが用いられる。これらの「炭化水素基」、「アミノ基」および「低級アルコキシ基」が有する置換基の数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なっているもよい。

該「置換基を有しているもよいベンゼン環」は、例えば、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素など）、 C_{1-6} アルキル基（例えば、メチル、エチルなど）、およびモノ- C_{1-6} アルキルアミノ基から選ばれた1ないし3個の置換基で置換されているもよいベンゼン環などが好ましい。

化合物（I）、（I'）、（I a）および（I a'）において、 R^1 、X、Y、Z、 R^{1a} 、 X^a 、 X' 、 Y' およびZ'における「エステル化されているもよいカルボキシル基」は $-COOR^4$ で表わされる基を示す。ここに、 R^4 は水素原子または置換基を有しているもよい炭化水素基を示す。また、 R^1 、X、Y、Z、 R^{1a} 、 X^a 、 X' 、 Y' およびZ'における「アミド化されているもよいカルボキシル基」は $-CONR^4R^5$ で表わされる基を示す。ここに R^4 および R^5 は、各々、水素原子、置換基を有しているもよい炭化水素基または両方が一緒になって、それらが結合する窒素原子と共に環状アミノ基もしくは複素環基を形成してもよい。

X、Y、Z、 X^a 、 X' 、 Y' およびZ'における「置換基を有しているもよいアシル基」は COR^6 、 SOR^6 および SO_2R^6 で表わされる基を示す。ここに R^6 は、前記した「置換基を有しているもよい炭化水素基」、「置換基を有しているもよい複素環基」を示す。

好ましくは、 R^3 の複素環基は含窒素芳香複素環基、特に、6員の含窒素芳香複素環基、例えば、ピリジン環である。その置換基としては、前記の「置換基を有しているもよい複素環基」についての置換基でよく、また、 R^3 として、その含窒素複素環基とベンゼン環とが縮合してキノリン環を形成してもよい。 $R^{3'}$ のヘテロ原子として1個の窒素原子のみを含む不飽和複素環基は、特に6員の1個の窒素原子のみを含む不飽和複素環基、例えば、ピリジン環が好ましい。その置換基としては、前記の「置換基を有しているもよい複素環基」についての置換基でよく、また、 $R^{3'}$ として、その含窒素複素環基とベンゼン環とが縮合してキノリン環を形成してもよい。

また、X、X'は水素原子、酸素原子、OR⁴（R⁴は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基）または置換基を有していてもよい炭化水素基が好ましい。

5 Y、Y'は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、COR⁴またはCOOR⁴が好ましく、COR⁴またはCOOR⁴がより好ましい。Zは水素原子、酸素原子、OR⁴または置換基を有していてもよい炭化水素基（ここに、R⁴は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基）が好ましい。

10 A環またはB環によって示される「置換基を有していてもよい5ないし7員の同素または複素環」の同素環としては、例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロペンテン、シクロペンタジエン、シクロヘキセン、シクロヘキサジエン、ベンゼン、シクロヘプテン、シクロヘプタンジエン等が挙げられ、なかでもベンゼン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタンが好ましく、とりわけベンゼンが好ましい。

15 A環またはB環によって示される「置換基を有していてもよい5ないし7員の同素または複素環」の複素環としては、フラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、オキサジアゾール、フラザン、チアジアゾール、トリアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン等の芳香族複素環、例えばアゼチジン、オキセタン、ピロリジン、ピペリジン、テトラヒドロピラン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン等の非芳香族複素環（脂肪族複素環）、あるいは芳香族複素環の一部または全部の二重結合が飽和した非芳香族複素環基等
20 が挙げられる。

「置換基を有していてもよい5ないし7員の同素または複素環」の置換基としては、前記の「置換基を有していてもよい複素環」の有していてもよい置換基と同様な数、同様なものが挙げられる。
25

nは0が好ましい。

本発明の好ましい具体的な化合物（I）および（I'）としては、4-ヒドロキシ-3-メチル-1-（2-ピリジニル）-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボン酸またはそのエステル、特に、エチルエステルが挙げられる。

好ましくは、 R^{3a} の複素環基はヘテロ原子として2個以下の窒素原子を含む不飽和複素環基またはヘテロ原子として1個の窒素原子と1個の硫黄原子とを含む不飽和単環式複素環基、さらに好ましくは含窒素芳香複素環基、特に、6員の含窒素芳香複素環基、例えば、ピリジン環である。その置換基としては、前記の「置換基を有していてもよい複素環基」についての置換基でよく、また、 R^{3a} として、その含窒素複素環基とベンゼン環とが縮合してキノリン環を形成してもよい。 R^{3ab} のヘテロ原子として2個以下の窒素原子を含む不飽和複素環基またはヘテロ原子として1個の窒素原子と1個の硫黄原子とを含む不飽和単環式複素環基として、好ましくは含窒素芳香複素環基、特に、6員の含窒素芳香複素環基、例えば、ピリジン環が挙げられる。その置換基としては、前記の「置換基を有していてもよい複素環基」についての置換基でよく、また、 R^{3ab} として、その含窒素複素環基とベンゼン環とが縮合してキノリン環を形成してもよい。

また、 X^a は酸素原子または OR^{4a} (R^{4a} は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基)が好ましく、 B^a 環としては置換基を有していてもよいベンゼン環が好ましく、特に、 R^{3a} または R^{3ab} が置換基を有していてもよい含窒素芳香複素環基で B^a 環が置換基を有していてもよいベンゼン環の化合物 (I a) または (I a') が好ましい。

m は0が好ましい。

特に好ましい化合物 (I a) または (I a') としては、例えば、6, 7-ジフルオロ-3-メチル-1-(2-ピリニジル)-1, 9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-4-オン、3-メチル-1-(2-ピリジニル)-6-(トリフルオロメチル)-1, 9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-4-オン、6-フルオロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1, 9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-4-オン、7-フルオロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1, 9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-4-オン、3-エチル-6, 7-ジフルオロ-1-(2-ピリジニル)-1, 9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-

b] キノリン-4-オン、6, 7-ジフルオロ-3-メチル-1-(3-ピリジニル)-1, 9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-4-オン、6, 7-ジフルオロ-3-メチル-1-(6-メチル-2-ピリジニル)-1, 9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-4-オン、6, 7-ジフルオロ-3-メチル-1-(6-フェニル-2-ピリジニル)-1, 9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-4-オン、5-フルオロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1, 9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-4-オン、および1-(2-ピリジニル)-1, 9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-4-オンが挙げられる。

本発明の化合物 (I)、(I')、(I a) および (I a') の塩としては、例えば、薬理学的に許容される塩などが用いられる。例えば、無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、ならびにアルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2, 6-ルチジン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

とりわけ、薬学的に許容可能な塩が好ましく、その例としては、化合物 (I)、

(I')、(I a) および (I a') 内に塩基性官能基を有する場合には、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸など無機酸との塩、例えば酢酸、フタル酸、フマル酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸との塩が挙げられ、酸性官能基を有する場合には、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩などが挙げられる。

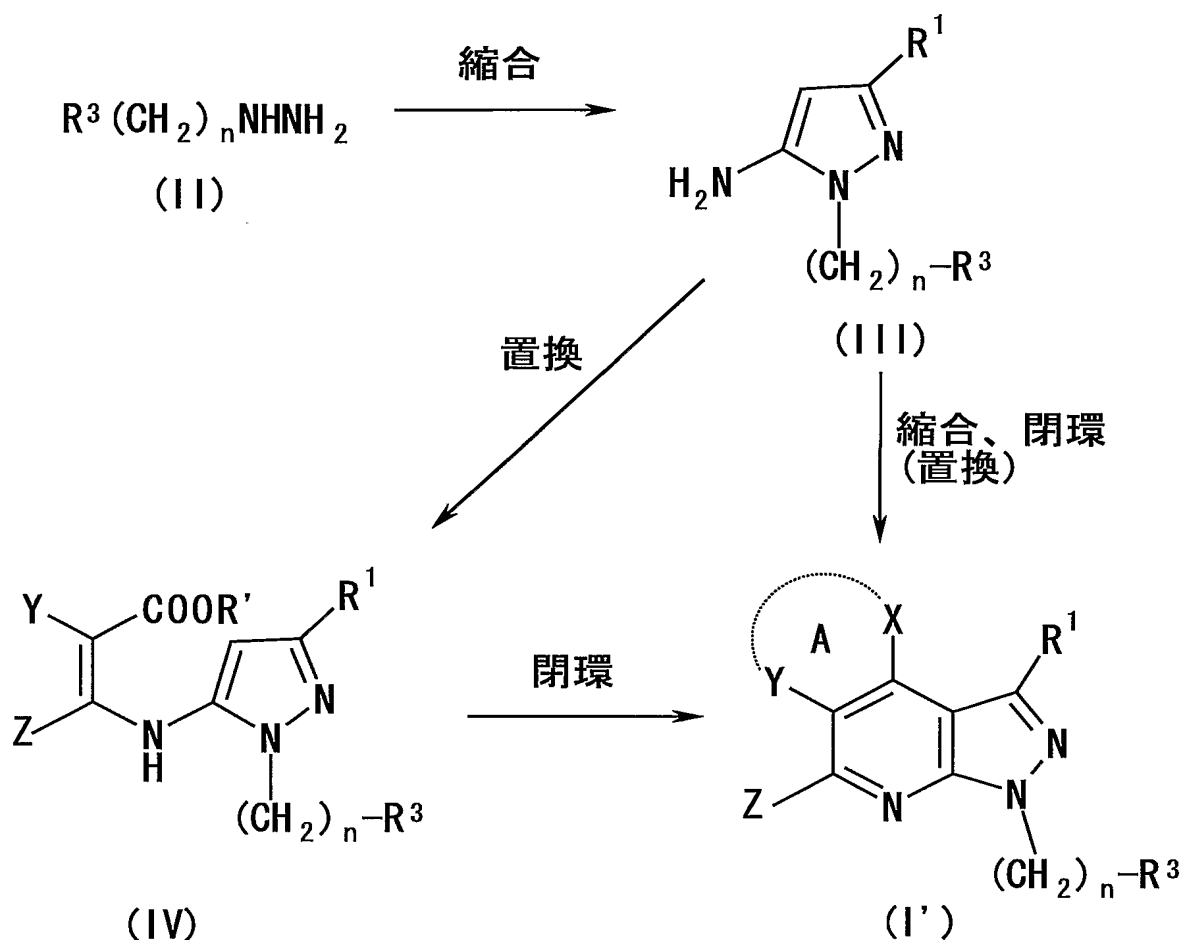
本発明の化合物 (I)、(I') またはその塩は、同様な方法で製造でき、以下、その例として、 R^2 が無置換の化合物 (I') の製造法について説明する。

本発明の化合物 (I') は、例えば、以下の反応式 1 で示される方法またはこれに準じた方法等により得られる。

式中の化合物 (I I) ~ (I V) は、塩を形成している場合も含み、この様な塩としては、例えば、化合物 (I) および (I') の塩と同様のものなどが用いられる。

反応式 1 における化合物の各記号は前記と同意義を示す。

反応式 1



化合物 (I I) は自体公知の方法、例えば、新実験化学講座、第 14 巻、15
 73-1585 頁、第 4 版実験化学講座、第 20 巻、338-342 頁 (日本化学
 会編)、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.)、
 28 巻、1394 頁 (1985 年)、ヨーロッパ・ジャーナル・オブ・メデ
 イシナル・ケミストリー (Eur. J. Med. Chem.)、24 巻、435 頁 (1989
 年)、ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティー (J. Amer.
 Chem. Soc.)、81 巻、2456 頁 (1959 年)、特開平 02-229168
 号、特開平 02-229169 号、特公昭 56-37231 号、米国特許第 42
 60767 号、カナディアン・ジャーナル・オブ・ケミストリー (Can. J.
 Chem.)、48 巻、3554 頁 (1970 年)、ジャーナル・オブ・ケミカル・
 ソサイエティー (J. Chem. Soc.)、3830 頁 (1959 年)、薬学雑誌、7

3 卷、5 9 8 頁（1 9 5 3 年）などに記載の方法、またはこれらに準じた方法に従って製造することができる。

化合物（I I I）は自体公知の方法、例えば、米国特許第 3 4 1 4 5 8 0 号、
米国特許第 3 7 5 5 3 4 0 号、E P 3 8 9 1 8 9、特公昭 5 6 - 3 7 2 3 1 号
5 （1 9 8 1 年）、米国特許第 4 2 6 0 7 6 7 号（1 9 8 1 年）、ヨーロッパ
ン・ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー（Eur. J. Med. Chem.）、
2 4 卷、4 3 5 頁（1 9 8 9 年）、ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・
ソサイエティー（J. Amer. Chem. Soc.）、8 1 卷、2 4 5 6、2 4 6 0 頁
（1 9 5 9 年）、シンセシス（Synthesis）、3 3 7 頁（1 9 9 7 年）などに記
10 載の方法、またはこれらに準じた方法に従って製造することができる。

化合物（I V）は、化合物（I I I）と β -ケトエステル誘導体から製造される。
置換 β -ケトエステル誘導体は自体公知の方法、例えば、米国特許第 4 8 0
4 7 6 0 号、米国特許第 4 9 9 4 6 1 0 号、オーガニック・シンセシス（Org.
15 Synth.）、2 8 卷、6 0 頁（1 9 4 8 年）、オーガニック・シンセシス（Org.
Synth. Coll. IV）、2 8 5 頁（1 9 6 3 年）などに記載の方法、またはこれら
に準じた方法に従って製造することができる。化合物（I I I）に対して β -ケ
トエステル誘導体を約 0. 8 ないし 1 0. 0 モル、好ましくは約 1. 0 ないし 3.
0 モル用いる。本反応は無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが
20 有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例
えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシ
エタンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサンなどの炭化水
素類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのア
ミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン
25 などのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリ
ル類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などの溶媒もしくはそれらの
混合溶媒などが好ましい。反応時間は用いる試薬や溶媒により異なるが、通常、
1 0 分ないし 1 2 時間、好ましくは 2 0 分ないし 8 時間である。反応温度は、通
常、0 ないし 2 0 0 °C、好ましくは 0 ないし 1 5 0 °C である。

化合物 (I' ; X=OH) は、化合物 (I V) を自体公知の閉環反応に付して製造される。例えば、加熱による方法、酸性物質を用いる方法およびこれらに準じる方法などが用いられる。

- 5 加熱により閉環する場合は無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレンなどの高沸点炭化水素類、ジフェニルエーテル、ジエチレングリコールジメチルエーテルなどの高沸点エーテル類などの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。反応時間は、通常、
10 5分ないし24時間、好ましくは10分ないし6時間である。反応温度は、通常、80ないし300℃、好ましくは100ないし250℃である。

- 酸性物質を用いて閉環する場合、例えば、メタンスルホン酸、五酸化二リン、オキシ塩化リン、五塩化リン、三塩化リン、チオニルクロリド、塩酸、硫酸、ポリリン酸、p-トルエンスルホン酸などの酸性物質またはそれらの混合物質が用
15 いられる。化合物 (I V) 1モルに対して酸性物質を約0.5ないし100モル、好ましくは約1.0ないし20モル用いる。本反応は無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類、シクロヘキサン、ヘキサンなどの飽和炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジ
20 オキサン、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、無水酢酸などの酸無水物類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。反応時間は、通常、5分ないし
25 12時間、好ましくは10分ないし6時間である。反応温度は、通常、0ないし250℃、好ましくは0ないし200℃である。本環化反応により得られた生成物 (I' ; X=OH) は反応液のままか、粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの分離手段により容易に精製することができる。

化合物 (I' ; X=OH) は、化合物 (I I I) を自体公知の β -ケトエステル誘導体を用いた閉環反応、例えば、特開平 6-199855 号、特開昭 58-67685 号、アンゲバンテ・ケミストリー・インターナショナル・エディション・イングリッシュ (Angew. Chem., Int. Ed. Engl.)、958 頁 (1967 年) などに記載の方法、またはこれに準じた方法に従っても製造される。例えば、加熱による方法、酸性物質を用いる方法、およびこれらに準じる方法などが用いられる。加熱により閉環する場合は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレンなどの高沸点炭化水素類、ジフェニルエーテル、ジエチレングリコールジメチルエーテルなどの高沸点エーテル類などの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。反応時間は、通常、5 分ないし 24 時間、好ましくは 10 分ないし 6 時間である。反応温度は、通常、50 ないし 300°C、好ましくは 100 ないし 250°C である。酸性物質を用いて閉環する場合、例えばメタンスルホン酸、五酸化リン、オキシ塩化リン、五塩化リン、三塩化リン、チオニルクロリド、塩酸、硫酸、ポリリン酸、p-トルエンスルホン酸、無水トリフルオロ酢酸、トリフルオロ酢酸、酢酸、無水酢酸などの酸性物質またはそれらの混合物質が用いられる。化合物 (I I I) 1 モルに対して酸性物質を約 0.5 ないし 100 モル、好ましくは約 1.0 ないし 20 モル用いる。本反応は無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類、シクロヘキサン、ヘキサンなどの飽和炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、無水酢酸などの酸無水物類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などの溶媒またはそれらの混合溶媒などが好ましい。化合物 (I I I) に対して β -ケトエステル誘導体を約 0.8 ないし 10 モル、好ましくは約 1.0 モルないし 3.0 モル用いる。反応温度は用いる試薬

や溶媒により異なるが、通常、約5分ないし24時間、好ましくは10分ないし12時間である。反応温度は、通常、0℃ないし300℃、好ましくは50℃ないし200℃である。本閉環反応により得られた生成物（I'；X=OH）は反応液のままか、粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの分離手段により容易に精製することができる。

化合物（I'；Z=OH）は、化合物（III）を自体公知のβ-ケトエステル誘導体を用いた閉環反応、例えば、ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー（J. Heterocycl. Chem.）、12巻、517頁（1975年）、ジャーナル・オブ・ケミカルソサイエティー・パーキン・トランサクション・1（J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1）、938頁（1980年）等に記載の方法、またはこれに準じた方法に従って製造される。例えば、酸性物質を用いる方法、およびこれに準じる方法などが用いられる。酸性物質としては、例えば、メタンスルホン酸、五酸化二リン、オキシ塩化リン、五塩化リン、三塩化リン、チオニルクロリド、塩酸、硫酸、ポリリン酸、p-トルエンスルホン酸、無水トリフルオロ酢酸、トリフルオロ酢酸、酢酸、無水酢酸などの酸性物質もしくはそれらの混合物質が用いられる。化合物（III）1モルに対して酸性物質を約0.5ないし100モル、好ましくは約1.0ないし20モル用いる。本反応は無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類、シクロヘキサン、ヘキサンなどの飽和炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、無水酢酸などの酸無水物類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。化合物（III）に対してβ-ケトエステル誘導体を約0.8ないし10モル、好ましくは約1.0モルないし3.0モル用いる。反応温度は用いる試薬や溶媒により異

なるが、通常、約1分ないし120時間、好ましくは5分ないし60時間である。反応温度は、通常、0℃ないし300℃、好ましくは50℃ないし200℃である。本閉環反応により得られた生成物（I'；Z=OH）は反応液のままか、粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの分離手段により容易に精製することができる。

化合物（I'；X=Cl）は、化合物（I'；X=OH）を自体公知の酸性物質を用いたハロゲン化反応により製造される。例えば、オキシ塩化リン、五塩化リン、三塩化リン、チオニルクロリドなどの酸性物質が用いられる。化合物（I'；X=OH）1モルに対して酸性物質を約0.2ないし100モル、好ましくは約0.3ないし30モル用いる。本反応は無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類、シクロヘキサン、ヘキサンなどの飽和炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。反応時間は通常10分ないし12時間、好ましくは30分ないし6時間である。反応温度は、通常、0ないし200℃、好ましくは0ないし150℃である。生成物（I'；X=Cl）は反応液のままか、粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの分離手段により容易に精製することができる。

化合物（I'；X=アルコキシ）は、化合物（I'；X=OH）と対応するアルキル化剤（例えば、置換アルキルハライド、置換アルコールのスルホン酸エステルなど）とを、塩基の存在下で反応させることにより製造される。化合物

(I' ; X=OH) 1モルに対しアルキル化剤を約0.8ないし50モル、好ましくは約1.0ないし10モル用いる。塩基としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基類、ピリジン、ルチジンなどの芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリンなどの第3級アミン類、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化物類、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジドなどの金属アミド類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム第三ブトキシドなどの金属アルコキシド類などが挙げられる。化合物(I' ; X=OH) 1モルに対して塩基を約0.8ないし10モル、好ましくは約1.0ないし3.0モル用いる。本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサンなどの炭化水素類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。反応時間は、通常、30分ないし24時間、好ましくは1時間ないし12時間である。反応温度は、通常、-20ないし200℃、好ましくは0ないし150℃である。生成物(I' ; X=アルコキシ)は反応液のままか、粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの分離手段により容易に精製することができる。

化合物(I' ; X=アルコキシ)は、化合物(I' ; X=Cl)と対応する置換アルコールとを、塩基の存在下で反応させることによっても製造される。塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムなどの

無機塩基類、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化物類、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジドなどの金属アミド類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム第三ブトキシドなどの金属アルコキシド類などが挙げられる。これら塩基の使用量は化合物 (I' ; $X=Cl$) 1モルに対して約0.8ないし5.0モル、好ましくは約1.0ないし3.0モルである。本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサンなどの炭化水素類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。反応時間は通常10分ないし48時間、好ましくは15分ないし12時間である。反応温度は、通常、0ないし200℃、好ましくは40ないし120℃である。生成物 (I' ; $X=アルコキシ$) は反応液のままか、粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの分離手段により容易に精製することができる。

化合物 (I' ; $X=NH_2$) は、化合物 (I' ; $X=Cl$) とアジ化ナトリウムを反応させた後、得られたアジド体を接触還元することにより製造される。化合物 (I' ; $X=Cl$) 1モルに対しアジ化ナトリウムを約0.8ないし10モル、好ましくは約1.0ないし3.0モル用いる。本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ピリジン、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサンなどの炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジメチ

ルスルホキシドなどのスルホキシド類などの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。反応時間は、通常、5分ないし12時間、好ましくは10分ないし3時間である。反応温度は、通常、0ないし200℃、好ましくは20ないし150℃である。得られたアジド体は反応液のままか、粗製物として次の反応に用

5 いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの分離手段により容易に精製することができる。

さらに、得られたアジド体を水素雰囲気下、種々の触媒を共存させた接触還元反応に付すことによって化合物 (I' ; $X=NH_2$) が製造される。使用される

10 触媒としては、例えば、酸化白金、白金付活性炭、パラジウム付活性炭、パラジウム付硫酸バリウム、ニッケル、銅-クロム酸化物、ロジウム、コバルト、ルテニウム等が用いられる。触媒の使用量は、アジド体に対して約1.0ないし1000重量%、好ましくは約5.0ないし300重量%である。本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する

15 限り特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、シクロヘキサン、ヘキサンなどの飽和炭化水素類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ギ酸、酢酸などの有機酸類、水などの溶媒もしくはそれらの混合溶

20 媒などが好ましい。反応時間は用いる触媒の活性および量によって異なるが、通常15分ないし24時間、好ましくは30分ないし6時間である。反応温度は、通常、0ないし120℃、好ましくは20ないし80℃である。圧力は通常1ないし100気圧である。反応系に添加することにより触媒能の上昇をもたらす添加物（促進剤）を添加してもよい。酸性添加物としては、例えば、塩酸、硫酸、

25 硝酸、過塩素酸、臭化水素酸、リン酸などの無機酸類、酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、フタル酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、10-カンファースルホン酸などの有機酸類などが好ましい。塩基性添加物としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどが好ましい。生成物 (I' ; $X=NH_2$) は反応液のままか粗製物として次の反応

に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの分離手段により容易に精製することができる。

- 5 化合物（I'；X＝アルキルアミン）は、必要に応じて塩基の存在下、化合物（I'；X＝C 1）とアルキルアミンから製造される。化合物（I'；X＝C 1）1モルに対してアルキルアミンを約0.1ないし1000モル、好ましくは約1.0ないし200モル用いる。塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基類、ピリジン、ルチジンなどの芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N，N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリンなどの第3級アミン類などが挙げられる。これら塩基の使用量は、化合物（I'；X＝C 1）1モルに対し約0.1ないし50モル、好ましくは約1.0ないし10モル用いる。本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサンなどの炭化水素類、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1，2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、水などの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。反応時間は用いる試薬や溶媒により異なるが、通常、10分ないし48時間、好ましくは30分ないし20時間である。反応温度は、通常、0ないし250℃、好ましくは20ないし150℃である。反応試剤の沸点が低い場合には、該置換反応を同様の条件下、オートクレーブ中などで加圧条件下で加熱、攪拌する事により行うことができる。生成物（I'；X＝アルキルアミン）は反応液のままか、粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの分離手段により容易に精製することができる。
- 10
- 15
- 20
- 25

化合物 (I' ; Y=COOH) は、化合物 (I' ; Y=エステル) を酸あるいは塩基を用いた自体公知の加水分解反応によって製造される。酸加水分解には、一般に塩酸、硫酸などの鉱酸類や三塩化ホウ素、三臭化ホウ素などのルイス酸類、
5 ルイス酸とチオールまたはスルフィドの併用、トリフルオロ酢酸、p-トルエン
スルホン酸などの有機酸類が用いられる。アルカリ加水分解には、水酸化ナトリ
ウム、水酸化カリウム、水酸化バリウムなどの金属水酸化物類、炭酸ナトリウム、
炭酸カリウムなどの金属炭酸塩類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシ
ド、カリウム第三ブトキシドなどの金属アルコキシド類、トリエチルアミン、イ
ミダゾール、ホルムアミジンなどの有機塩基類などが用いられる。これら酸およ
10 び塩基は、化合物 (I') 1モルに対して約0.1ないし100モル、好ましくは約0.5
ないし10モル用いる。本反応は無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて
行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定され
ないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類、
15 ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類、シクロヘキサン、ヘキサ
ンなどの飽和炭化水素類、ギ酸、酢酸などの有機酸類、テトラヒドロフラン、
ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、N,N-ジメチルホル
ムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジクロロメタン、
クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素
20 類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、アセトン、メチル
エチルケトンなどのケトン類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類、水
などの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。反応時間は、通常、5分
ないし24時間、好ましくは10分ないし12時間である。反応温度は、通常、
-10ないし200℃、好ましくは0ないし150℃である。生成物 (I' ; Y=
25 COOH) は反応液のままか、粗製物として次の反応に用いることもできるが、
常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラ
フィーなどの分離手段により容易に精製することができる。

化合物 (I' ; Y=H) は、化合物 (I' ; Y=COOH、エステル) を自体

公知の脱炭酸反応に付して製造される。例えば、加熱による方法、酸性物質を用いる方法およびこれらに準じる方法などが用いられる。加熱により閉環する場合は無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレンなどの高沸点炭化水素類、ジフェニルエーテル、ジエチレングリコールジメチルエーテルなどの高沸点エーテル類、N, N-ジメチルアニリン、N-メチルアニリンなどのアニリン類、ピリジン、キノリンなどの含窒素芳香環類などの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。反応時間は、通常、5分ないし12時間、好ましくは10分ないし10時間である。反応温度は、通常、100ないし300℃、好ましくは100ないし250℃である。酸性物質を用いて閉環する場合、例えば、メタンスルホン酸、五酸化二リン、オキシ塩化リン、五塩化リン、三塩化リン、チオニルクロリド、塩酸、硫酸、ポリリン酸、p-トルエンスルホン酸などの酸性物質もしくはそれらの混合物質が用いられる。化合物(I'; Y=COOH、エステル) 1モルに対して酸性物質を約0.5ないし100モル、好ましくは約1.0ないし20モル用いる。本反応は無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類、シクロヘキサン、ヘキサンなどの飽和炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、無水酢酸などの酸無水物類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。反応時間は、通常、5分ないし12時間、好ましくは10分ないし6時間である。反応温度は、通常、0ないし250℃、好ましくは10ないし200℃である。本環化反応により得られた生成物(I'; Y=H)は反応液のままか、粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの分離手段により容易に精製することができる。

化合物 (I' ; Y=CO-アルキル, CO-アリール) は、化合物 (I' ; Y=カルボン酸の反応性誘導体) と自体公知のアルキル化またはアリール化剤 (例えば、グリニャール試薬、有機リチウム試薬、有機セリウム試薬、有機チタン試薬、有機亜鉛試薬、有機アルミニウム試薬、有機銅試薬) から製造される。該カルボン酸の反応性誘導体としては、例えば酸ハロゲン化物 (例、酸塩化物、酸臭化物など)、酸アミド (例、ピラゾール、イミダゾール、ベンゾトリアゾールなどの酸アミドなど)、混合酸無水物 (例、モノ C₁₋₄ アルキル炭酸混合酸無水物：モノメチル炭酸、モノエチル炭酸、モノイソプロピル炭酸、モノtert-ブチル炭酸、モノ C₇₋₁₀ アラルキル炭酸混合酸無水物：モノベンジル炭酸、モノ (p-ニトロベンジル) 炭酸、モノアリル炭酸、C₁₋₆ 脂肪族カルボン酸混合酸無水物：酢酸、シアノ酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、吉草酸、イソ吉草酸、ピバル酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、アセト酢酸、C₇₋₁₁ 芳香族カルボン酸混合酸無水物：安息香酸、p-トルイル酸、p-クロロ安息香酸、有機スルホン酸混合酸無水物：メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸など)、酸アジド、活性エステル (例、ジエトキシリン酸エステル、ジフェノキシリン酸エステル、p-ニトロフェニルエステル、2, 4-ジニトロフェニルエステル、シアノメチルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、N-ヒドロキシスクシンイミドとのエステル、N-ヒドロキシフタルイミドとのエステル、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールとのエステル、6-クロロ-1-ヒドロキシベンゾトリアゾールとのエステル、1-ヒドロキシ-1H-2-ピリドンとのエステルなど)、活性チオエステル (例、2-ピリジルチオエステル、2-ベンゾチアゾリルチオエステルなど) などが用いられる。化合物 (I' ; Y=カルボン酸の反応性誘導体) 1 モルに対してアルキル化剤またはアリール化剤を約 0.8 ないし 20 モル、好ましくは約 1.0 ないし 5.0 モル用いる。希釈に使用される溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類、シクロヘキサン、ヘキサンなどの飽和炭化水素類、クロロトルエンなどのハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン

などのエーテル類などの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。反応時間は通常10分ないし20時間、好ましくは15分ないし6時間である。反応温度は通常-78ないし200℃、好ましくは-78ないし100℃である。カルボン酸の反応性誘導体として酸ハロゲン化物を用いる場合は、放出されるハロゲン化水素を反応系内から除去する目的で、脱酸剤の存在下に反応を行うことができる。このような脱酸剤としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基類、ピリジン、ルチジンなどの芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリンなどの第3級アミン類などを加えておくのが望ましい。

また、該反応性誘導体を用いる代わりに、該カルボン酸またはその塩を適当な縮合剤の存在下、直接アルキル化剤またはアリール化剤と反応させても良い。縮合剤としては、例えば、N,N-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(WSC)塩酸塩などのN,N-ジ置換カルボジイミド類、N,N-カルボニルジイミダゾールなどのアゾライド類、N-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1,2-ジヒドロキノリン、オキシ塩化リン、アルコキシアセチレンなどの脱水剤、2-クロロメチルピリジニウムヨード、2-フルオロ-1-メチルピリジニウムヨードなどの2-ハロゲノピリジニウム塩などが用いられる。これらの縮合剤を用いた場合、反応はカルボン酸の反応性誘導体を経て進行すると考えられる。化合物(I'; Y=カルボン酸)1モルに対し縮合剤を通常約0.8ないし5.0モル、好ましくは約1.0ないし2.0モル用いる。本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサンなどの炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタ

ンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。反応時間は用いる試薬や溶媒により異なるが、通常、10分ないし24時間、好ましくは30分ないし4時間である。反応温度は、通常、 -78 ないし 100°C 、好ましくは -78 ないし 70°C である。生成物（ I' ； $\text{Y}=\text{CO}-\text{アルキル}$ ， $\text{CO}-\text{アリール}$ ）は反応液のままか、粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの分離手段により容易に精製することができる。

化合物（ I' ； $\text{Y}=\text{カルボキサミド}$ ）は、化合物（ I' ； $\text{Y}=\text{エステル}$ ）をアミン誘導体と縮合することにより製造される。化合物（ I' ； $\text{Y}=\text{エステル}$ ）1モルに対してアミン誘導体を通常約0.8ないし100モル、好ましくは約1.0ないし50モル用いる。本反応は無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン、デカリン、シクロヘキサンなどの炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。反応時間は用いる試薬や溶媒により異なるが、通常、5分ないし48時間、好ましくは10分ないし24時間である。反応温度は、通常、0ないし 300°C 、好ましくは20ないし 250°C である。反応試剤の沸点が低い場合には、該置換反応を同様の条件下、オートクレーブ中などで加圧条件下で加熱、攪拌することにより行うこともできる。生成物（ I' ； $\text{Y}=\text{カルボキサミド}$ ）は反応液のままか、粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの分離手段により容易に精製することがで

きる。

化合物 (I' ; Y=カルボキサミド) は、化合物 (I' ; Y=カルボン酸の反応性誘導体) をアミン誘導体と縮合することによっても製造される。該カルボン酸の反応性誘導体としては、例えば、酸ハロゲン化物 (例、酸塩化物、酸臭化物など) 、酸アミド (例、ピラゾール、イミダゾール、ベンゾトリアゾールなどとの酸アミドなど) 、混合酸無水物 (例、モノ C₁₋₄ アルキル炭酸混合酸無水物: モノメチル炭酸、モノエチル炭酸、モノイソプロピル炭酸、モノtert-ブチル炭酸、モノ C₇₋₁₀ アラルキル炭酸混合酸無水物: モノベンジル炭酸、モノ (p-ニトロベンジル) 炭酸、モノアリル炭酸、C₁₋₆ 脂肪族カルボン酸混合酸無水物: 酢酸、シアノ酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、吉草酸、イソ吉草酸、ピバル酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、アセト酢酸、C₇₋₁₁ 芳香族カルボン酸混合酸無水物: 安息香酸、p-トルイル酸、p-クロロ安息香酸、有機スルホン酸混合酸無水物: メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸など) 、酸アジド、活性エステル (例、ジエトキシリン酸エステル、ジフェノキシリン酸エステル、p-ニトロフェニルエステル、2, 4-ジニトロフェニルエステル、シアノメチルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、N-ヒドロキシスクシンイミドとのエステル、N-ヒドロキシフタルイミドとのエステル、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールとのエステル、6-クロロ-1-ヒドロキシベンゾトリアゾールとのエステル、1-ヒドロキシ-1H-2-ピリドンとのエステルなど) 、活性チオエステル (例、2-ピリジルチオエステル、2-ベンゾチアゾリルチオエステルなど) などが用いられる。アミン誘導体は、化合物 (I' ; Y=カルボン酸の反応性誘導体) 1 モルに対して通常約 0.8 ないし 1.0 モル、好ましくは約 1.0 ないし 5.0 モル用いる。本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサンなどの炭化水素類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、

四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。カルボン酸の反応性誘導体として酸ハロゲン化物を用いる場合は、放出されるハロゲン化水素を反応系内から除去する目的で、脱酸剤の存在下に反応を行うことができる。このような脱酸剤としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基類、ピリジン、ルチジンなどの芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリンなどの第3級アミン類などを加えておくのが望ましい。反応時間は用いる試薬や溶媒により異なるが、通常、10分ないし24時間、好ましくは30分ないし6時間である。反応温度は、通常、0ないし200℃、好ましくは20ないし120℃である。

また、該反応性誘導体を用いる代わりに、該カルボン酸またはその塩を適当な縮合剤の存在下、直接アミン誘導体と反応させても良い。縮合剤としては、例えば、N, N-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(WSC)塩酸塩などのN, N-ジ置換カルボジイミド類、N, N-カルボニルジイミダゾールなどのアゾライド類、N-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1, 2-ジヒドロキノリン、オキシ塩化リン、アルコキシアセチレンなどの脱水剤、2-クロロメチルピリジニウムヨード、2-フルオロ-1-メチルピリジニウムヨードなどの2-ハロゲノピリジニウム塩などが用いられる。これらの縮合剤を用いた場合、反応はカルボン酸の反応性誘導体を経て進行すると考えられる。化合物(I'; Y=カルボン酸)1モルに対して縮合剤を通常約0.8ないし5.0モル、好ましくは約1.0ないし2.0モル用いる。本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサンなどの炭化水素類、N, N-ジ

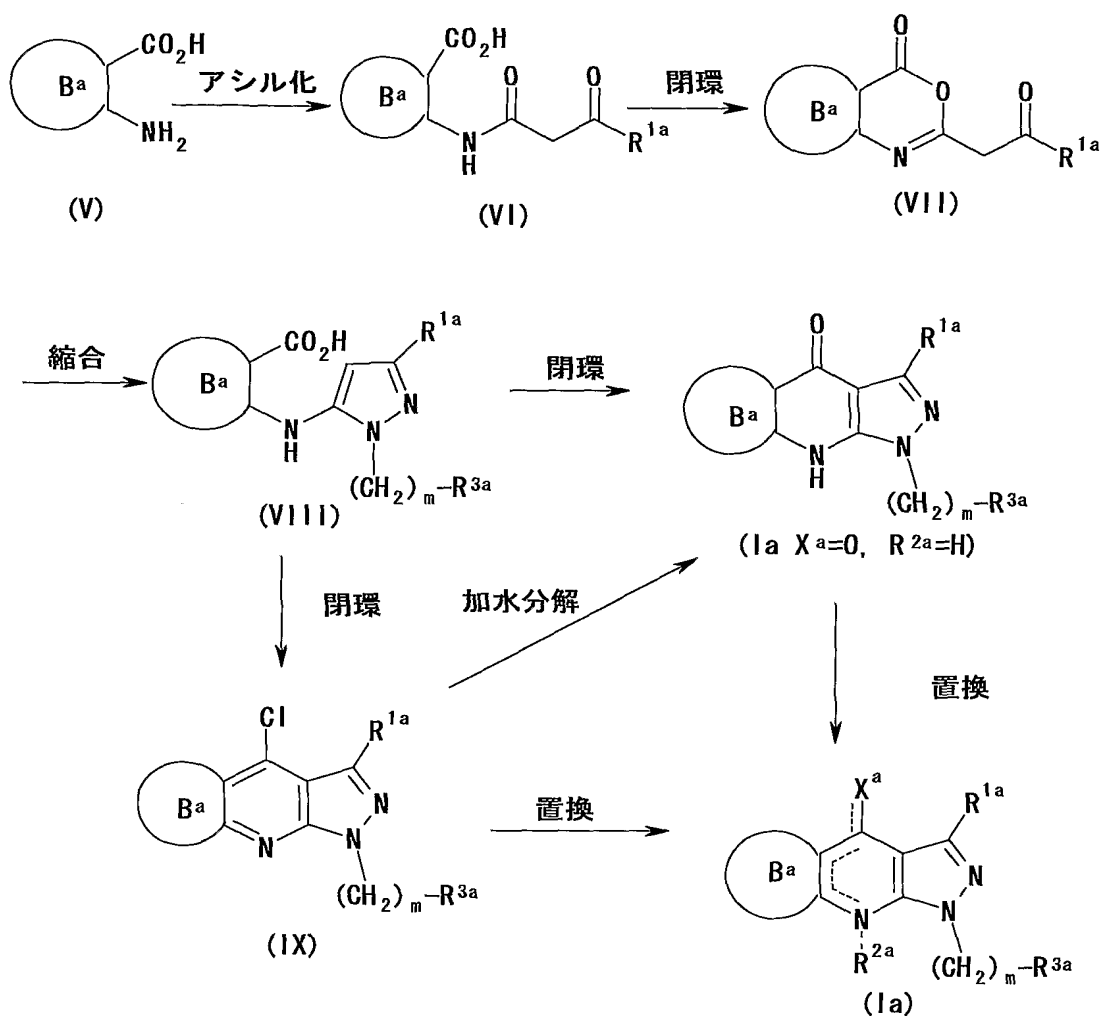
メチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1，2－ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。反応時間は用いる試薬や溶媒により異なるが、通常、10分ないし24時間、好ましくは30分ないし4時間である。反応温度は、通常、－78ないし100℃、好ましくは0ないし70℃である。生成物（I'；Y＝カルボキサミド）は反応液のままか、粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの分離手段により容易に精製することができる。

本発明の化合物（I a）、（I a'）またはその塩は、同様な方法で製造でき、以下その例として、（I a）で示される化合物の製造法について説明する。本発明の化合物（I a）は、例えば、以下の反応式2および3で示される方法またはこれに準じた方法等により得られる。

式中の化合物（I I a）、（I I I a）、（V）～（X）は、塩を形成している場合も含み、この様な塩としては、例えば化合物（I a）の塩と同様のものなどが用いられる。

反応式2および3における化合物の各記号は前記と同意義を示す。

反応式2



反応式2において、化合物(V)は自体公知の方法、例えば、ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティー(J. Amer. Chem. Soc.)、106巻、7195頁(1984年)、99巻、3734頁(1976年)、94巻、498頁(1972年)、ジャーナル・オブ・ザ・ケミカル・ソサイエティー・パーキン・トランス2(J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2)、291頁(1994年)、ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー(J. Heterocyclic. Chem.)、27巻、2151頁(1990年)、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(J. Med. Chem.)、26巻、420頁(1983年)などに記載の方法、またはこれらに準じた方法に従って製造することができる。

化合物(VI)のうち、 R^{1a} がメチル基の化合物は自体公知の方法、例えば、

ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.)、38巻、1330頁(1995年)などに記載の方法、またはこれらに準じた方法に従って化合物(V)とジケテンから製造される。化合物(V)に対しジケテンを約1.0ないし20.0モル、好ましくは約1.0ないし10.0モル用いる。

- 5 本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒は反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサンなどの炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。反応時間は用いる試薬や溶媒により異なるが、通常、30分ないし72時間、好ましくは30分ないし16時間である。反応温度は通常0ないし100℃、好ましくは0
- 10
- 15

- 化合物(VI)のうちR^{1a}がメチル基以外の化合物の製造は、化合物(V)と、アシルメルドラム酸誘導体やカルボン酸、その塩またはその反応性誘導体とを反応させることにより行われる。アシルメルドラム酸誘導体は自体公知の方法、例えばシンセシス(Synthesis)、1213頁(1992年)、オーガニック・シンセシス(Org. Synth.)、63巻、198頁(1985年)などに記載の方法、またはこれらに準じた方法に従って製造することができる。該カルボン酸としては、例えば、式R^{1a}-COCH₂COOH(式中、R^{1a}は前記と同意義を示す)で表される化合物が挙げられる。該カルボン酸の反応性誘導体としては、
- 20
- 25
- 例えば、酸ハロゲン化物(例、酸塩化物、酸臭化物など)、酸アミド(例、ピラゾール、イミダゾール、ベンゾトリアゾールなどとの酸アミドなど)、混合酸無水物(例、モノC₁₋₄アルキル炭酸混合酸無水物:モノメチル炭酸、モノエチル炭酸、モノイソプロピル炭酸、モノtert-ブチル炭酸、モノC₇₋₁₀アラルキル炭酸混合酸無水物:モノベンジル炭酸、モノ(p-ニトロベンジル)炭酸、モノ

アリル炭酸、 C_{1-6} 脂肪族カルボン酸混合酸無水物：酢酸、シアノ酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、吉草酸、イソ吉草酸、ピバル酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、アセト酢酸、 C_{7-11} 芳香族カルボン酸混合酸無水物：安息香酸、
p-トルイル酸、p-クロロ安息香酸、有機スルホン酸混合酸無水物：メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸など）、酸アジド、活性エステル（例、ジエトキシリン酸エステル、ジフェノキシリン酸エステル、p-ニトロフェニルエステル、2, 4-ジニトロフェニルエステル、シアノメチルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、N-ヒドロキシスクシンイミドとのエステル、N-ヒドロキシフタルイミドとのエステル、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールとのエステル、6-クロロ-1-ヒドロキシベンゾトリアゾールとのエステル、1-ヒドロキシ-1H-2-ピリドンとのエステルなど）、活性チオエステル（例、2-ピリジルチオエステル、2-ベンゾチアゾリルチオエステルなど）などが用いられる。アシルメルドラム酸誘導体やカルボン酸またはその反応性誘導体は、化合物（V）1モルに対し、通常、約1.0
5 ないし10.0モル、好ましくは約1.0ないし2.0モル用いる。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサンなどの炭化水素類、N, N-ジメチルホルム
20 アミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。カルボン酸の反応性誘導体として酸
25 ハロゲン化物を用いる場合は、放出されるハロゲン化水素を反応系内から除去する目的で、脱酸剤の存在下に反応を行うことができる。このような脱酸剤としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基類、ピリジン、ルチジンなどの芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルア

ミノピリジン、N，N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチル
ピロリジン、N-メチルモルホリンなどの第3級アミン類などを加えておくのが
望ましい。反応時間は用いる試薬や溶媒により異なるが、通常、30分ないし2
4時間、好ましくは30分ないし6時間である。反応温度は通常0ないし20
5 0℃、好ましくは20ないし120℃である。

また、該反応性誘導体を用いる代わりに、該カルボン酸またはその塩を適当な
縮合剤の存在下、直接、化合物(V)と反応させても良い。縮合剤としては、例
えば、N，N-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメ
10 チルアミノプロピル)カルボジイミド(WSC)塩酸塩などのN，N-ジ置換カ
ルボジイミド類、N，N-カルボニルジイミダゾールなどのアゾライド類、N-
エトキシカルボニル-2-エトキシ-1，2-ジヒドロキノリン、オキシ塩化リ
ン、アルコキシアセチレンなどの脱水剤、2-クロロメチルピリジニウムヨー
ジド、2-フルオロ-1-メチルピリジニウムヨージドなどの2-ハロゲノピリジ
15 ニウム塩などが用いられる。これらの縮合剤を用いた場合、反応はカルボン酸の
反応性誘導体を経て進行すると考えられる。式 $R^{1a}-COCH_2COOH$ (R^{1a}
は前記と同意義)で表されるカルボン酸またはその反応性誘導体は、化合物(I
I) 1モルに対し、通常、約1.0ないし5.0モル、好ましくは約1.0ない
し2.0モル用いる。

20 本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒と
して反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テト
ラヒドロフラン、ジオキサン、1，2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ベ
ンゼン、トルエン、シクロヘキサンなどの炭化水素類、N，N-ジメチルホルム
アミド、N，N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジクロロメタン、クロ
25 ロホルム、四塩化炭素、1，2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、
アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、ジメチルスルホキシドな
どのスルホキシド類などの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。カル
ボン酸の反応性誘導体として酸ハロゲン化物を用いる場合は、放出されるハロゲ
ン化水素を反応系内から除去する目的で、脱酸剤の存在下に反応を行うことがで

きる。このような脱酸剤としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基類、ピリジン、ルチジンなどの芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリンなどの第3級アミン類などを加えておくのが望ましい。反応時間は用いる試薬や溶媒により異なるが、通常、30分ないし24時間、好ましくは30分ないし4時間である。反応温度は通常0ないし100℃、好ましくは0ないし70℃である。

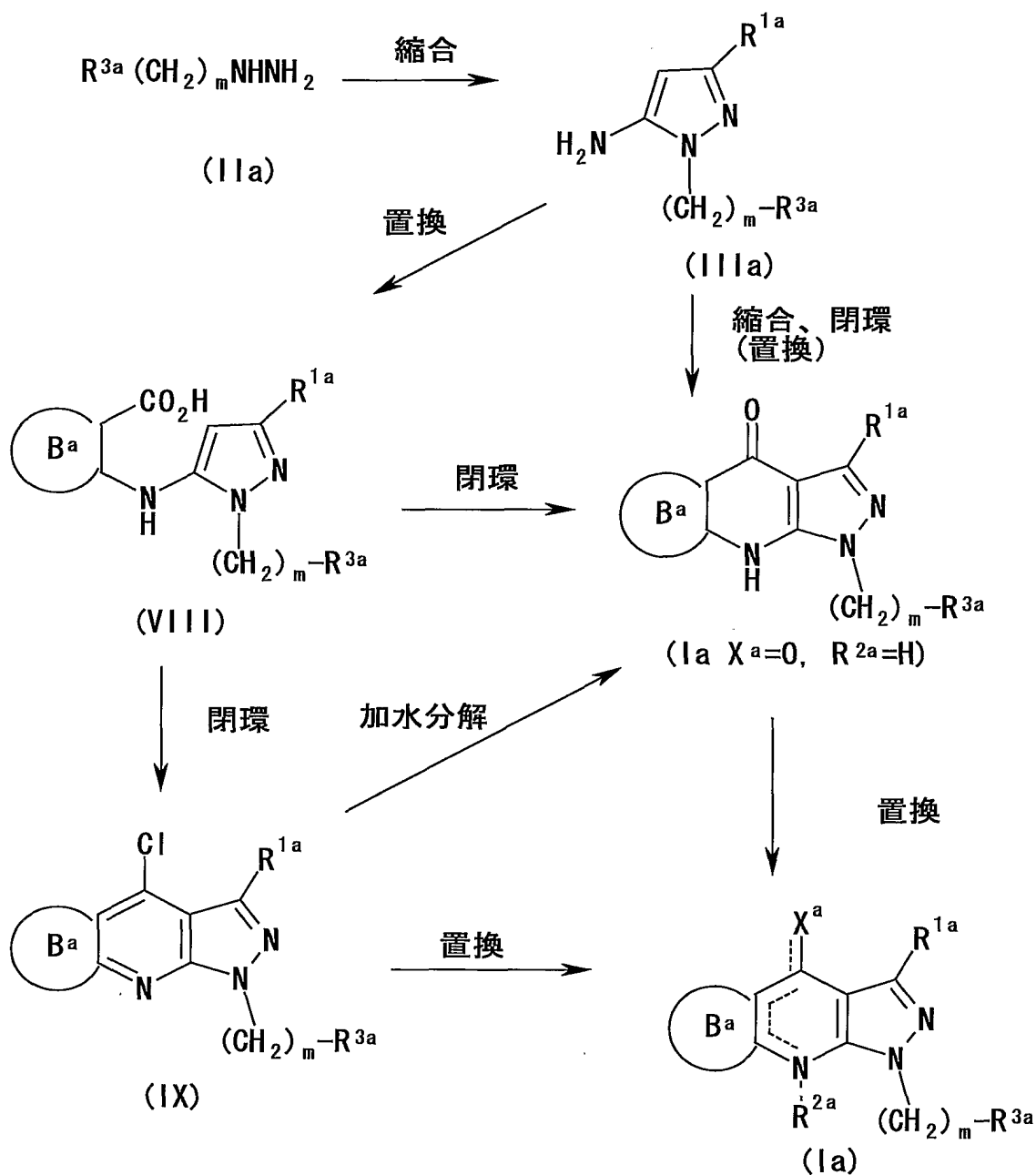
化合物(VII)の製造は、化合物(VI)を脱水閉環させることにより行われる。脱水反応に用いられる触媒としては、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、硫酸水素カリウム、シュウ酸、p-トルエンスルホン酸、10-カンファースルホン酸、三フッ化ホウ素エーテル錯体などの酸性触媒、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの塩基性触媒などが挙げられるが、さらに例えば、無水酢酸、N, N-ジシクロヘキシルカルボジイミドなどの脱水剤、アルミナ、酸化ナトリウム、オキシ塩化リン、塩化チオニル、メタンスルホニルクロリドなどを用いてもよい。本反応は無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサンなどの炭化水素類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。反応時間は、通常、30分ないし24時間、好ましくは30分ないし12時間である。反応温度は通常0ないし200℃、好ましくは0ないし150℃である。

化合物(VIII)は、化合物(VII)にヒドラジン誘導体を反応させることにより製造される。ヒドラジン誘導体は自体公知の方法、例えば、新実験化学

講座、第14巻、1573-1585頁、第4版実験化学講座、第20巻、338-342頁（日本化学会編）、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー（J. Med. Chem.）、28巻、1394頁（1985年）、ヨーロッパ・ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー（Eur. J. Med. Chem.）、24巻、435頁（1989年）、ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティー（J. Amer. Chem. Soc.）、81巻、2456頁（1959年）、特開平02-229168号、特開平02-229169号、特公昭56-37231号、米国特許第4260767号、カナディアン・ジャーナル・オブ・ケミストリー（Can. J. Chem.）、48巻、3554頁（1970年）、ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサイエティー（J. Chem. Soc.）、3830頁（1959年）、薬学雑誌、73巻、598頁（1953年）などに記載の方法、またはこれらに準じた方法に従って製造することができる。化合物（VII）に対しヒドラジン誘導体を約0.8ないし5.0モル、好ましくは約0.9ないし2.0モル用いる。本反応は本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。

このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサンなどの炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。反応時間は用いる試薬や溶媒により異なるが、通常、30分ないし12時間、好ましくは30分ないし6時間である。反応温度は通常0ないし200℃、好ましくは0ないし120℃である。

反応式3



化合物 (VIII) は、反応式 3 に従ってウルマン (Ullmann) 縮合により塩基の存在下、化合物 (IIIa) にハロゲン化安息香酸誘導体、ハロゲン化ピコリン酸誘導体、ハロゲン化ニコチン酸誘導体、ハロゲン化イソニコチン酸誘導体、ハロゲン化チオフェンカルボン酸などを反応させることによって製造される。ウルマン縮合は自体公知の方法、例えば、ケミカル・ファーマシューティカル・ブレタン (Chem. Pharm. Bull.)、45 巻、719 頁 (1997 年)、オー

ガニック・リアクションズ (Organic Reactions)、2巻、243頁(1943年)、14巻、19頁(1965年)、WO-28446(1996年)またはこれらに準じた方法に従って行うことができる。ハロゲン化安息香酸誘導体は自体公知の方法、例えば、EP389189、テトラヘドロン・レターズ

- 5 (Tetrahedron Letters)、37巻、2767頁(1996年)、特開昭63-287756号、特開平7-165638号、コレクション・チェコスロバキア・ケミカル・コミュニケーション (Collection Czechoslov. Chem. Commun.)、40巻、719頁(1975年)などに記載の方法、ハロゲン化ピコリン酸誘導体、ハロゲン化ニコチン酸誘導体、ハロゲン化イソニコチン酸誘導体は自体公知
- 10 の方法、例えば、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.)、41巻、1828頁(1998年)、ケミカル・ファーマシューティカル・ブレタン (Chem. Pharm. Bull.)、38巻、2466頁(1990年)、シンセティック・コミュニケーション (Synth. Commun.)、27巻、1075頁(1997年)、またはこれらに準じた方法に従って製造することができる。化
- 15 合物 (IIIa) 1モルに対してハロゲン化安息香酸誘導体、ハロゲン化ピコリン酸誘導体、ハロゲン化ニコチン酸誘導体、ハロゲン化イソニコチン酸誘導体、ハロゲン化チオフェンカルボン酸を約1.0ないし5.0モル、好ましくは約1.0ないし2.0モル用いる。塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基類、ピリジン、ルチジンなどの芳香族
- 20 アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリンなどの第3級アミン類などが挙げられる。これら塩基の使用量は、化合物 (IIIa) 1モルに対し約0.1ないし5.0モル、好ましくは約0.3ないし2.0
- 25 モルである。本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えばベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサンなどの炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、ヘ

キサメチルホスホルアミドなどの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。反応時間は用いる試薬や溶媒により異なるが、通常、30分ないし24時間、好ましくは30分ないし6時間である。反応温度は、通常、0ないし250℃、好ましくは20ないし180℃である。反応系に添加することにより触媒能の上昇

5 をもたらす添加物（促進剤）を添加してもよい。例えば、銅粉、酢酸銅（I I）、臭化銅（I）、臭化銅（I I）、塩化銅（I）、塩化銅（I I）、ヨウ化銅（I）、酸化銅（I）などが好ましい。これら添加物の使用量は、化合物（I I I a）1モルに対して約0.01ないし5.0モル、好ましくは約0.05ないし1.0モルである。その他、相関移動触媒やクラウンエーテルを用いることも

10 できる。生成した化合物（V I I I）は反応液のままか、粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの分離手段により容易に精製することができる。

15 化合物（I X）は、化合物（V I I I）を自体公知の酸性物質を用いた閉環反応により製造される。例えば、オキシ塩化リン、五塩化リン、三塩化リン、チオニルクロリドなどの酸性物質が用いられる。化合物（V I I I）1モルに対して酸性物質を約0.5ないし100モル、好ましくは約1.0ないし30モル用いる。本反応は無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。

20 このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類、シクロヘキサン、ヘキサンなどの飽和炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド

25 類などの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。反応時間は、通常、10分ないし12時間、好ましくは30分ないし6時間である。反応温度は、通常、0ないし200℃、好ましくは0ないし150℃である。生成した化合物（I X）は反応液のままか、粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に

従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの分離手段により容易に精製することができる。

化合物 (I a ; $X=O$ 、 $R^{2a}=H$) は、化合物 (V I I I) を自体公知の閉環反応に付して製造される。例えば、加熱による方法、酸性物質を用いる方法、ハロゲン化剤と反応させた後、ルイス酸存在下で環化させる方法、およびこれらに準じる方法などが用いられる。

加熱により閉環する場合は無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレンなどの高沸点炭化水素類、ジフェニルエーテル、ジエチレングリコールジメチルエーテルなどの高沸点エーテル類などの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。反応時間は、通常、10分ないし24時間、好ましくは10分ないし6時間である。反応温度は、通常、100ないし300℃、好ましくは100ないし250℃である。

酸性物質を用いて閉環する場合、例えば、メタンスルホン酸、五酸化二リン、オキシ塩化リン、五塩化リン、三塩化リン、チオニルクロリド、塩酸、硫酸、ポリリン酸、p-トルエンスルホン酸などの酸性物質もしくはそれらの混合物質が用いられる。化合物 (V I I I) 1モルに対して酸性物質を約0.5ないし100モル、好ましくは約1.0ないし20モル用いる。本反応は無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類、シクロヘキサン、ヘキサンなどの飽和炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、無水酢酸などの酸無水物類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。反応時間は、通常、5分ないし12時間、好ましくは10分ないし3時間である。反応温度は、通常、0ないし250℃、好ましくは0ないし150℃である。

ハロゲン化剤と反応させた後、ルイス酸存在下で閉環する場合、ハロゲン化剤としては、例えば、塩化チオニル、臭化チオニルなどのハロゲン化チオニル類、塩化ホスホリル、臭化ホスホリルなどのハロゲン化ホスホリル類、五塩化リン、三塩化リン、五臭化リン、三臭化リンなどのハロゲン化リン類、オキサリルクロリドなどのオキサリルハライド類、ホスゲンなどが挙げられる。化合物（V I I I）1モルに対してハロゲン化剤を約1.0ないし30モル、好ましくは約1.0ないし10モル用いる。本反応は無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類、シクロヘキサン、ヘキサンなどの飽和炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類などの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。反応時間は、通常、10分ないし12時間、好ましくは10分ないし6時間である。反応温度は、通常、-10ないし200℃、好ましくは-10ないし120℃である。生成物は反応液のままか粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの分離手段により容易に精製することができる。次の環化反応に用いられるルイス酸としては、例えば、無水塩化アルミニウム、無水塩化亜鉛、無水塩化鉄などが挙げられる。化合物（V I I I）1モルに対してルイス酸を約0.1ないし20モル、好ましくは約0.2ないし5.0モル用いる。本反応は無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類、モノクロロベンゼン、o-ジクロロベンゼン、1,2,4-トリクロロベンゼン、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類などの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。反応時間は、通常、30分ないし12時間、好ましくは30分ないし6時間である。反応温度は、通

常、 -20 ないし 200°C 、好ましくは -5 ないし 120°C である。前記の環化反応により得られた生成物（I a ; $\text{X}=\text{O}$ 、 $\text{R}^{2\text{a}}=\text{H}$ ）は反応液のままか、粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの分離手段により容易に精製することができる。

化合物（I a ; $\text{X}=\text{O}$ 、 $\text{R}^{2\text{a}}=\text{H}$ ）は、化合物（I X）を酸あるいは塩基を用いた自体公知の加水分解反応、あるいは自体公知の方法、例えば、米国特許第5459146号（1995年）、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー（J. Org. Chem.）、38巻、3740頁（1973年）などに記載の方法、またはこれらに準じた方法に従っても製造される。酸加水分解には、一般に塩酸、硫酸などの鉱酸類や三塩化ホウ素、三臭化ホウ素などのルイス酸類、ルイス酸とチオールまたはスルフィドの併用、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸類が用いられる。アルカリ加水分解には、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウムなどの金属水酸化物類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの金属炭酸塩類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム第三ブトキシドなどの金属アルコキシド類、トリエチルアミン、イミダゾール、ホルムアミジンなどの有機塩基類などが用いられる。これら酸および塩基は、化合物（I X）1モルに対して約0.5ないし100モル、好ましくは約0.5ないし10モル用いる。本反応は無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類、シクロヘキサン、ヘキサンなどの飽和炭化水素類、ギ酸、酢酸などの有機酸類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類、水などの溶

媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。反応時間は、通常、10分ないし60時間、好ましくは10分ないし12時間である。反応温度は、通常、-10ないし200℃、好ましくは0ないし150℃である。生成物（I a；X=O、 $R^{2a}=H$ ）は反応液のままか、粗製物として次の反応に用いることもできるが、
5 常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの分離手段により容易に精製することができる。

化合物（I a）のうち、X^aが水素の場合には、化合物（I X）を水素雰囲気下、種々の触媒を共存させた接触還元反応に付すことによっても製造される。使用される触媒としては、例えば、酸化白金、白金付活性炭、パラジウム付活性炭、
10 パラジウム付硫酸バリウム、ニッケル、銅-クロム酸化物、ロジウム、コバルト、ルテニウム等が用いられる。触媒の使用量は、化合物（V I）に対して約1.0ないし1000重量%、好ましくは約5.0ないし300重量%である。本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応
15 が進行する限り特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、シクロヘキサン、ヘキサンなどの飽和炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ギ酸、酢酸などの有機酸類、水などの溶媒もしくはそれ
20 らの混合溶媒などが好ましい。反応時間は用いる触媒の活性および量によって異なるが、通常、30分ないし24時間、好ましくは30分ないし6時間である。反応温度は、通常、0ないし120℃、好ましくは20ないし80℃である。圧力は、通常、1ないし100気圧である。反応系に添加することにより触媒能の上昇をもたらす添加物（促進剤）を添加してもよい。酸性添加物としては、例
25 えば、塩酸、硫酸、硝酸、過塩素酸、臭化水素酸、リン酸などの無機酸類、酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、フタル酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、10-カンファースルホン酸などの有機酸類などが好ましい。塩基性添加物としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどが好ましい。生成した化合物（I a）は反応液のままか粗製物

として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの分離手段により容易に精製することができる。

5 化合物（I a）のうち、X^aがニトリルの場合には、金属シアン化物（例えばシアン化ナトリウム、シアン化カリウム、シアン化銅（I））もしくはシアン化ベンジルトリメチルアンモニウムと化合物（I X）とを反応させることにより製造される。化合物（I X）1モルに対し金属シアン化物もしくはシアン化ベンジルトリメチルアンモニウムを約1.0ないし5.0モル、好ましくは約1.0ないし2.0モル用いる。本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサンなどの炭化水素類、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドンなどのアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1，2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、ヘキサメチルホスホルアミドなどの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。反応時間は用いる試薬や溶媒により異なるが、通常、30分ないし24時間、好ましくは30分ないし8時間である。反応温度は、通常、0ないし250℃、好ましくは20ないし180℃である。反応系に添加することにより触媒能の上昇をもたらす添加物（促進剤）を添加してもよい。例えば、ヨウ化ナトリウム、相関移動触媒、クラウンエーテルを用いる事もできる。生成した化合物（I a）は反応液のままか、粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの分離手段により容易に精製することができる。

25 化合物（I a）のうち、X^aがアルキル基の場合には、化合物（I X）と対応する自体公知のアルキル化剤（例えば、グリニャール試薬、有機リチウム試薬、有機セリウム試薬、有機チタン試薬、有機亜鉛試薬、有機アルミニウム試薬、有機銅試薬）とを反応させることにより製造される。該化合物（I X）1モルに対

してアルキル化剤を約0.8ないし20モル、好ましくは約1.0ないし5.0モル用いる。希釈に使用される溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類、シクロヘキサン、ヘキサンなどの飽和炭化水素類、クロロトルエンなどのハロゲン化炭化水素類、
5 テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類などの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。反応時間は、通常、10分ないし20時間、好ましくは15分ないし6時間である。反応温度は、通常、
-20ないし150℃、好ましくは0ないし100℃である。生成した化合物
(I a)は反応液のままか、粗製物として次の反応に用いることもできるが、常
10 法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの分離手段により容易に精製することができる。

化合物(I a)のうち、X^aがアルコキシ基もしくはX^aが水酸基でかつR^{2a}がアルキル基の場合には、化合物(I a ; X=O、R^{2a}=H)と対応するアル
15 キル化剤(例えば、置換アルキルハライド、置換アルコールのスルホン酸エステルなど)とを塩基の存在下で反応させることにより製造される。化合物(I a ; X=O、R^{2a}=H)1モルに対しアルキル化剤を約1.0ないし100モル、
好ましくは約1.0ないし30モル用いる。塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基類、ピリジン、ルチジン
20 などの芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリンなどの第3級アミン類、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化物類、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、
25 リチウムヘキサメチルジシラジドなどの金属アミド類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム第三ブトキシドなどの金属アルコキシド類などが挙げられる。化合物(I a ; X=O、R^{2a}=H)1モルに対し塩基を約1.0ないし10モル、好ましくは約1.0ないし3.0モル用いる。本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行

する限り特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサンなどの炭化水素類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、
5 四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。反応時間は、通常、30分ないし72時間、好ましくは1時間ないし24時間である。反応温度は、通常、-20ないし200℃、好ましくは0ないし150℃である。生成した化合物(I a)は反応液のままか、粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの分離手段により容易に精製することができる。

化合物(I a)のうち、X^aがアミノ基の場合には、化合物(I X)とアジ化ナトリウムを反応させた後、得られたアジド体を接触還元することにより製造される。化合物(I X) 1モルに対しアジ化ナトリウムを約0.8ないし10モル、好ましくは約1.0ないし3.0モル用いる。本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,
15 2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ピリジン、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサンなどの炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。反応時間は、通常、5分ないし12時間、好ましくは10分ないし3時間である。反応温度は、通常、0ないし200℃、好ましくは20ないし150℃である。得られたアジド体は反応液のままか、粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの分離手段により容易に精製することができる。

化合物 (I a) は、得られたアジド体を水素雰囲気下、種々の触媒を共存させた接触還元反応に付すことによっても製造される。使用される触媒としては、例えば、酸化白金、白金付活性炭、パラジウム付活性炭、パラジウム付硫酸バリウム、ニッケル、銅-クロム酸化物、ロジウム、コバルト、ルテニウム等が用いられる。触媒の使用量は、化合物 (I X) に対して約 1.0 ないし 1000 重量%、好ましくは約 5.0 ないし 300 重量%である。本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、シクロヘキサン、ヘキサンなどの飽和炭化水素類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ギ酸、酢酸などの有機酸類、水などの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。反応時間は用いる触媒の活性および量によって異なるが、通常、30分ないし 24 時間、好ましくは 30 分ないし 6 時間である。反応温度は、通常、0 ないし 120℃、好ましくは 20 ないし 80℃である。圧力は通常 1 ないし 100 気圧である。反応系に添加することにより触媒能の上昇をもたらす添加物（促進剤）を添加してもよい。酸性添加物としては、例えば、塩酸、硫酸、硝酸、過塩素酸、臭化水素酸、リン酸などの無機酸類、酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、フタル酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、10-カンファースルホン酸などの有機酸類などが好ましい。塩基性添加物としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどが好ましい。生成した化合物 (I a) は反応液のままか、粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの分離手段により容易に精製することができる。

化合物 (I a) のうち、X^aが置換アルキルチオ基の場合には、化合物 (I a ; X=O、R^{2a}=H) を硫化剤（例えば五硫化リン、ローソン試薬、デーヴィ試薬）の存在下で処理した後に、塩基の存在下でアルキル化反応に付すことに

よって製造される。化合物（I a ; $X=O$ 、 $R^{2a}=H$ ）1モルに対して硫化剤を約0.5ないし10モル、好ましくは約1.0ないし3.0モル用いる。本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ピリジン、ルチジンなどの芳香族アミン類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサンなどの炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。反応時間は、通常、30分ないし24時間、好ましくは1時間ないし12時間である。反応温度は、通常、0ないし200℃、好ましくは0ないし150℃である。生成した化合物（I a）は反応液のままか、粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの分離手段により容易に精製することができる。

化合物（I a）のうち、 X^a が置換アルコキシ基、置換アルキルチオ基の場合には、塩基の存在下、化合物（I X）と置換アルキルアルコールもしくは置換アルキルチオールからも製造される。化合物（I X）1モルに対して置換アルキルアルコールもしくは置換アルキルチオールを約1.0ないし50.0モル、好ましくは1.0ないし30.0モル用いる。塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基類、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化物類、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジドなどの金属アミド類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム第三ブトキシドなどの金属アルコキシド類などが挙げられる。これら塩基の使用量は化合物（I X）1モルに対し約1.0ないし50.0モル、好ましくは約1.0ないし15モルである。本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テ

トラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサンなどの炭化水素類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。反応時間は、通常、10分ないし48時間、好ましくは15分ないし12時間である。反応温度は、通常、0ないし200℃、好ましくは40ないし120℃である。生成した化合物(I a)は反応液のままか、粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの分離手段により容易に精製することができる。

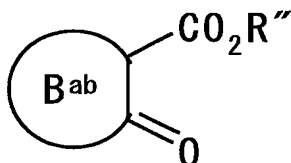
化合物(I a)のうち、X^aが置換スルフィニル基の場合には、対応するスルフィド化合物(I a)を酸化することによって製造される。酸化剤としては、例えば、過酸化水素、過酢酸、過安息香酸、メタクロロ過安息香酸などの過酸類、メタ過ヨウ素酸ナトリウム、ヒドロペルオキシド、オゾン、二酸化セレン、クロム酸、四酸化二窒素、硝酸アシル、ヨウ素、臭素、N-ブロモスクシンイミド、ヨードシルベンゼン、塩化スルフリルと含水シリカゲル、次亜塩素酸ターシャリーブチルなどが挙げられる。これら酸化剤の使用量は化合物(I a)1モルに対し約0.5ないし5.0モル、好ましくは約1.0ないし1.5モルである。本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサンなどの炭化水素類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類、ギ酸、酢酸などの有機酸類、水などの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが

好ましい。反応時間は、通常、5分ないし48時間、好ましくは10分ないし12時間である。反応温度は、通常、 -40 ないし 200°C 、好ましくは -10 ないし 120°C である。生成した化合物(I a)は反応液のままか、粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの分離手段により容易に精製することができる。

化合物(I a)のうち、 X^{a} が置換アルキルアミノ基の場合には、必要に応じて塩基の存在下、化合物(I X)と置換アルキルアミンから製造される。化合物(I X) 1モルに対し置換アルキルアミンを約1.0ないし1000モル、好ましくは約1.0ないし200モル用いる。塩基としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基類、ピリジン、ルチジンなどの芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリンなどの第3級アミン類などが挙げられる。これら塩基の使用量は、化合物(I X) 1モルに対し約0.1ないし50モル、好ましくは約1.0ないし10モル用いる。本反応は無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサンなどの炭化水素類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、水などの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。反応時間は用いる試薬や溶媒により異なるが、通常、10分ないし48時間、好ましくは30分ないし20時間である。反応温度は、通常、 0 ないし 250°C 、好ましくは 20 ないし 150°C である。反応試剤の沸点が低い場合には、該置換反応を同様の条件下、オートクレーブ中などで加圧条件下で加熱、攪拌することにより行うことができる。生成した化合物(I

a) は反応液のままか、粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの分離手段により容易に精製することができる。

- 5 化合物 (I a) のうち、B^a環がシクロアルカンの場合には、酸性物質の存在下で式 (X) :



- で表される 2-オキシシクロアルカンカルボン酸エステル [式中、R''は置換基を有していてもよい炭化水素基、B^a環は置換基を有していてもよい 5 ないし 7 員のシクロアルカンを示す] と化合物 (I I I a) から製造される。酸性物質を用いて閉環する場合、例えば、オキシ塩化リン、五塩化リン、三塩化リン、チオニルクロリド、塩酸、硫酸、ポリリン酸、p-トルエンスルホン酸などの酸性物質が用いられる。化合物 (I I I a) 1 モルに対して酸性物質を約 0.5 ないし 200 モル、好ましくは約 5.0 ないし 50 モル、もしくは約 1.0 ないし 10000 重量%、好ましくは約 2.0 ないし 1000 重量%用いる。本反応は無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類、シクロヘキサン、ヘキサンなどの飽和炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。反応時間は、通常、30 分ないし 12 時間、好ましくは 30 分ないし 6 時間である。反応温度は、通常、0 ないし 200 °C、好ましくは 0 ないし 150 °C である。生成した化合物 (I a) は反応液のままか、粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの分離手段

により容易に精製することができる。

化合物 (I I a) および (I I I a) は前記の化合物 (I I) および (I I I) と同様の方法で製造することができる。

5

前記の反応工程において、さらに所望により、公知の加水分解反応、脱保護反応、アシル化反応、アルキル化反応、水素添加反応、酸化反応、還元反応、炭素鎖延長反応、置換基交換反応を各々、単独あるいはその二以上を組み合わせる行うことによっても化合物 (I)、(I a) を合成することができる。これらの反応は、例えば、「新実験化学講座 第14, 15巻 日本化学会編 昭和52、53年発行」等に記載された方法に準じて行えばよい。

10

前記の本発明の各反応および原料化合物合成の各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基を有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されていてもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

15

アミノ基の保護基としては、例えば、ホルミル基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基 (例、アセチル、エチルカルボニルなど)、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル基 (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど)、ベンゾイル基、 C_{7-10} アラルキルカルボニル基 (例、ベンジルカルボニルなど)、トリチル基、フタロイル基、N, N-ジメチルアミノメチレン基などが用いられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ基などで置換されていてもよい。

20

カルボキシ基の保護基としては、例えば、 C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)、フェニル基、トリチル基、シリル基などが用いられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ホルミル基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基 (例、アセチル、プロピオニル、ブチルカルボニルなど)、ニトロ基などで置換されていてもよい。

25

ヒドロキシ基の保護基としては、例えば、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど）、フェニル基、 C_{7-10} アラルキル基（例、ベンジルなど）、 C_{1-6} アルキルカルボニル基（例、アセチル、プロピオニルなど）、ベンゾイル基、 C_{7-10} アラルキルカルボニル基（例、ベンジルカルボニルなど）、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロフラン基、シリル基などが用いられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、プロピルなど）、フェニル基、 C_{7-10} アラルキル基（例、ベンジルなど）、ニトロ基などで置換されていてもよい。

また、これらの保護基の除去方法としては、自体公知またはそれに準じる方法が用いられるが、例えば、酸、塩基、還元、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウムなどを使用する方法などが用いられる。

本発明の化合物（I）、（I'）、（I a）および（I a'）は、公知の手段、例えば、溶媒抽出、液性変換、転溶、晶出、再結晶、クロマトグラフィーなどによって単離精製することができる。また、本発明の化合物（I）、（I'）、（I a）および（I a'）の原料化合物またはその塩は、前記と同様の公知の手段などによって単離精製することができるが、単離することなくそのまま反応混合物として次の工程の原料として供されてもよい。

化合物（I）、（I'）、（I a）および（I a'）を再結晶により精製する場合、例えば、水、アルコール類（例えば、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノールなど）、芳香族炭化水素類（例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンなど）、ハロゲン化炭化水素類（例えば、ジクロロメタン、クロロホルムなど）、飽和炭化水素類（例えば、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサンなど）、エーテル類（例えば、ジエチルエーテル、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなど）、ケトン類（例えば、アセトン、メチルエチルケトンなど）、ニトリル類（例えば、アセトニトリルなど）、スルホキシド類（例えば、ジメチルスルホキシドなど）、酸アミド類（例えば、N, N-ジメ

チルホルムアミドなど)、エステル類(例えば、酢酸エチルなど)、カルボン酸(例えば、酢酸、プロピオン酸など)などが用いられ、これらは単独で用いることもできるし、また必要に応じて二種以上の多種類を適当な割合、例えば1:1ないし1:10の割合で混合して用いてもよい。

- 5 前記反応によって、目的物が遊離の状態で得られる場合には、常法に従って塩または水和物に変換してもよく、また塩あるいは水和物として得られる場合には、常法に従って遊離体または他の塩に変換することもできる。かくして得られる化合物(I)、(I')、(Ia)および(Ia')は、公知の手段、例えば転溶、濃縮、溶媒抽出、分溜、結晶化、再結晶、クロマトグラフィー等により反応溶液
- 10 から単離、精製することができる。

- なお、化合物(I)、(I')、(Ia)および(Ia')が、コンフィギュレーショナル アイソマー(配置異性体)、ジアステレオマー、コンフォーマー等として存在する場合には、所望により、前記分離、精製手段によりそれぞれを単離することができる。また、化合物(I)、(I')、(Ia)および(Ia')
- 15 が光学活性体である場合には、通常の光学分割手段により+体、-体に分離することができる。

- 本発明の化合物(I)またはその塩は、ヒトおよび動物(マウス、ラット、モルモット、ネコ、イヌ、ヒツジ、ウマ、ウシ、サルなど)におけるアレルギー反
- 20 応が関与する疾患や自己免疫疾患(例えば、アレルギー性喘息、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎、花粉症、慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、慢性閉塞性肺疾患、悪性貧血、突発性血小板減少性紫斑症、重症筋無力症、強皮症、ぶどう膜炎、橋本病、ジエグレン病、アジソン病、バセドー病、顆粒球減少症など)、ショック(例えば、敗血性ショック、アナフィラキシー性ショック、成人型呼吸窮迫症候群など)、動
- 25 脈硬化症、血栓性疾患、虚血性疾患(虚血性心疾患、虚血性脳疾患、心筋梗塞、狭心症など)、脳血管痙攣、びらん性関節炎、多発性筋炎、腸閉塞またはショックなどの高度の進行によって起こる様々な臓器不全(例えば、肺不全、腎不全、肝不全、消化管出血など)などの予防および治療剤として、さらには、臓器移植

における移植片拒絶反応あるいは移植片宿主病の予防および治療剤として有効である。

本発明の化合物（I）は、毒性が低く、そのままあるいは自体公知の方法に従って、薬理学的に許容される担体を混合した医薬組成物、例えば、錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、散剤、顆粒剤、カプセル剤、（ソフトカプセルを含む）、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤、貼布剤など、さらにはチューインガム等として、経口的または非経口的（例、局所、直腸、静脈投与等）に安全に投与することができる。化合物（I）の本発明の組成物中の含有量は、組成物全体の約0.01ないし100重量%である。該投与量は、投与対象、投与ルート、疾患などによっても異なるが、例えば成人に対し、経口剤として投与する場合、化合物（I）として約0.1ないし100mg/kg体重、好ましくは約0.2ないし50mg/kg体重、さらに好ましくは約0.5ないし30mg/kg体重であって、1日1ないし数回に分けて投与することができる。

また、化合物（I）またはその塩の有する優れたCOX阻害活性により、各種の疾患の予防、治療に使用することができる。例えば、本発明の医薬組成物は、炎症性疾患（疼痛発熱、網膜症、腎症、神経障害、大血管障害等の糖尿病性合併症、リウマチ、慢性関節リウマチ、変形性関節炎、リウマチ様脊髄炎、痛風性関節炎、骨膜炎等の関節炎、腰痛、痛風、手術・外傷後の炎症、腫脹の緩解、神経痛、咽頭炎、膀胱炎、慢性肝炎、急性膵炎、慢性膵炎、クローン病、潰瘍性大腸炎等の炎症性腸疾患、髄膜炎、炎症性眼疾患、肺炎、珪肺、肺サルコイドーシス、肺結核等の炎症性肺疾患など）、アレルギー性疾患（喘息、アトピー性皮膚炎、慢性閉塞性肺疾患など）、中枢神経障害（脳出血および脳梗塞等の脳血管障害、頭部外傷、脊椎損傷、脳浮腫、多発性硬化症など）、神経変性疾患（アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、エイズ脳症など）、全身性エリセマトーデス、乾癬、膀胱ガン、乳ガン、子宮頸部ガン、慢性リンパ性白血球、慢性骨髄性白血病、大腸ガン、結腸ガン、直腸ガン、ヘリコバクターピロリ感染症、ホジキン病、インスリン依存性糖尿病、悪性黒色腫、多発性骨髄腫、非ホジ

キン性リンパ腫、非小細胞肺癌、卵巣ガン、消化性潰瘍、前立腺ガン、不妊症、ベーチェット病、全身性真菌感染症、急性バクテリア髄膜炎、急性心筋梗塞、急性ウイルス脳炎、成人呼吸促迫症候群、バクテリア肺炎、単純ヘルペスウイルス感染症、水痘一帯状疱疹ウイルス感染症、AIDS、ヒトパピローマウイルス感染症、インフルエンザ、侵襲性ブドウ球菌感染症、敗血症、間質性肝疾患、時局性回腸炎、循環器系疾患（狭心症、心筋梗塞、うっ血性心不全、汎発性血管内凝固症候群、動脈硬化、末梢血管疾患など）などの予防、治療に使用できる。

本発明の化合物（I）は、COX阻害活性による各種の疾患の予防、治療に使用においても、前記と同様の方法で、薬理学的に許容される担体を混合した医薬組成物として安全に投与することができる。該投与量は、投与対象、投与ルート、疾患などによっても異なるが、例えば成人に対し、経口剤として投与する場合、化合物（I）として約0.1ないし20mg/kg体重、好ましくは約0.2ないし10mg/kg体重、さらに好ましくは約0.5ないし10mg/kg体重であって、1日1ないし数回に分けて投与することができる。

本発明の医薬組成物の製造に用いられてもよい薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質があげられ、例えば、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などがあげられる。また、必要に応じて、通常の防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤などの添加物を用いることもできる。

賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。

滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。

結合剤としては、例えば、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カル

ボキシメチルセルロースナトリウムなどが挙げられる。

崩壊剤としては、例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロースなどが挙げられる。

5 溶剤としては、例えば、注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油などが挙げられる。

溶解補助剤としては、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム
10 などが挙げられる。

懸濁化剤としては、例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナ
15 トリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。

等張化剤としては、例えば、ブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。

20 緩衝剤としては、例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。

無痛化剤としては、例えば、ベンジルアルコールなどが挙げられる。

防腐剤としては、例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが
25 挙げられる。

抗酸化剤としては、例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸、 α -トコフェロールなどが挙げられる。

以下、参考例、実施例、製剤例および実験例を挙げて本発明をさらに詳しく説

明するが、これらは単なる例であって、本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

以下の参考例、実施例中の「室温」は、通常、約10℃から35℃を示す。％は特記しない限り重量パーセントを示す。シリカゲルは特記しない限りKieselgel 60、0.063～0.200mm (Merck)を示し、塩基性シリカゲルと記載されている場合はChromatorex NH-DM1020、0.100～0.200mm、(富士シリシア化学)を示す。

その他の本文中で用いられている略号は下記の意味を示す。

- 10 s : シングレット (singlet)
- d : ダブルレット (doublet)
- t : トリプレット (triplet)
- q : クアルテット (quartet)
- m : マルチプレット (multiplet)
- 15 br : ブロード (broad)
- J : カップリング定数 (coupling constant)
- Hz : ヘルツ (Hertz)
- CDC1₃ : 重クロロホルム
- DMSO-d₆ : 重ジメチルスルホキシド
- 20 NMR : プロトン核磁気共鳴

参考例1-1 3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-アミン

アミノクロトニトリル(82g、1.0mol) 2-ヒドラジノピリジン
 25 (120g、1.1mol)のエタノール(300mL)氷冷溶液に、酢酸
 (132g、2.2mol)を加えて3.5時間加熱還流した。反応液を室温
 まで冷却後、反応溶媒を減圧下で濃縮留去し、残渣に水を加えた。さらに水酸化
 ナトリウム水溶液を加えて塩基性にした後、有機物を酢酸エチルで抽出した。抽
 出液を飽和食塩水および水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧

下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製することにより、表題化合物（収量156.3g、収率90%）を得た。

融点103-104°C（酢酸エチルから再結晶）。

- 5 NMR (CDCl₃) δ : 2.25 (3H, s) , 5.37 (1H, s) , 5.92 (2H, br s) , 7.07 (1H, m) , 7.76 (1H, m) , 7.94 (1H, d, J=7.0Hz) , 8.32 (1H, d, J=6.0Hz) 。

参考例1-2 ジエチル 2-（{ [3-メチルー1-（2-ピリジニル）-1H-ピラゾール-5-イル] アミノ} メチレン）マロネート

- 10 ジエチル エトキシメチレンマロネート（32.5g、0.15mol）および3-メチルー1-（2-ピリジニル）-1H-ピラゾール-5-アミン（23.8g、0.137mol）を120°Cで1時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却後、反応溶媒を減圧下で濃縮留去した。生じた粗結晶を濾取しジエチルエーテルで洗浄して、表題化合物（収量45g、収率96%）を得た。

- 15 融点128-131°C（酢酸エチル／ヘキサンから再結晶）。

NMR (CDCl₃) δ : 1.33 (3H, t, J=7.0Hz) , 1.39 (3H, t, J=7.0Hz) , 2.31 (3H, s) , 4.27 (2H, q, J=7.0Hz) , 4.38 (2H, q, J=7.0Hz) , 6.03 (1H, s) , 7.13-7.23 (1H, m) , 7.77-7.96 (2H, m) , 8.25 (1H, d, J=13.9Hz) , 8.49-8.56 (1H, m) , hidden (1H)。

- 20 元素分析値：C₁₇H₂₀N₄O₄として

計算値：C, 59.29 ; H, 5.85 ; N, 16.27。

実測値：C, 59.31 ; H, 5.91 ; N, 16.38。

- 25 参考例1-3 エチル 2-ベンゾイル-3-（{ [3-メチルー1-（2-ピリジニル）-1H-ピラゾール-5-イル] アミノ} -2-プロペノエート

参考例1-2と同様の方法により、3-メチルー1-（2-ピリジニル）-1H-ピラゾール-5-アミンおよびエチル 2-ベンゾイル-3-エトキシ-2-プロペノエートから表題化合物（収率91%）を得た。

融点94-97°C（メタノールから再結晶）。

NMR (CDCl₃) δ : 0.94, 0.96 (3H, t, J=7.0Hz) , 2.31, 2.31 (3H, s) , 4.04, 4.12 (2H, q, J=7.0Hz) , 6.02, 6.14 (1H, s) , 7.15-8.30 (9H, m) , 8.53-8.70 (1H, m) , hidden (1H)。

- 5 参考例 1-4 ジエチル 2- ({ [1- (2-ピリジニル) - 1 H-ピラゾール-5-イル] アミノ } メチレン) マロネート

参考例 1-2 と同様の方法により、1- (2-ピリジニル) - 1 H-ピラゾール-5-アミンおよびジエチル エトキシメチレンマロネートから表題化合物 (収率 98%) を得た。

- 10 融点 124-127°C (酢酸エチルから再結晶)。

NMR (CDCl₃) δ : 1.34 (3H, t, J=7.0Hz) , 1.39 (3H, t, J=7.0Hz) , 4.27 (2H, q, J=7.0Hz) , 4.38 (2H, q, J=7.0Hz) , 6.21 (1H, d, J=1.8Hz) , 7.20-7.30 (1H, m) , 7.58 (1H, d, J=1.8Hz) , 7.81-7.93 (1H, m) , 7.99 (1H, d, J=8.4Hz) , 8.29 (1H, d, J=13.6Hz) , 8.53-8.60 (1H, m) , hidden (1H)。

- 15 元素分析値 : C₁₆H₁₈N₄O₄ として
計算値 : C, 58.17 ; H, 5.49 ; N, 16.96。
実測値 : C, 58.11 ; H, 5.41 ; N, 17.03。

- 20 参考例 1-5 エチル 4-クロロ-3-メチル-1- (2-ピリジニル)
- 1 H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート

- エチル 4-ヒドロキシ-3-メチル-1- (2-ピリジニル) - 1 H-ピラ
ゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート (3.0g、0.01mol)
1) のオキシ塩化リン (7.7g、0.05mol) 溶液を 100°C で 1 時間加
熱攪拌した。反応液を室温まで冷却後、反応溶媒を減圧下で濃縮留去して、残渣
25 を氷水に注いだ。水酸化ナトリウム溶液を加えて中性にした後、有機物をクロロ
ホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水および水で洗浄した後、無水硫酸マグネ
シウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマト
グラフィー (酢酸エチル) で精製して、表題化合物 (収量 1.72g、収率 54%) を得た。

融点 121-123°C (酢酸エチルから再結晶)。

NMR (CDCl₃) δ : 1.45 (3H, t, J=7.3Hz) , 2.90 (3H, s) , 4.48 (2H, q, J=7.3Hz) , 7.26-7.34 (1H, m) , 7.87-7.97 (1H, m) , 8.33-8.41 (1H, m) , 8.67-8.73 (1H, m) , 9.10 (1H, s) 。

- 5 元素分析値 : C₁₅H₁₃N₄O₂Cl として
 計算値 : C, 56.88 ; H, 4.14 ; N, 17.69。
 実測値 : C, 56.89 ; H, 3.98 ; N, 17.79。

- 10 参考例 1-6 4-クロロ-N, 3-ジメチル-N-フェニル-1-(2-
 ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキサミド
 4-ヒドロキシ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3,
 4-b] ピリジン-5-カルボン酸 (2.0g、7.4mmol) のオキシ塩化
 リン (15mL、63mmol) 溶液を 100°C で 3 時間加熱攪拌した。反応液
 15 を室温まで冷却後、反応溶媒を減圧下で濃縮留去した。得られた残渣をテトラヒ
 ドロフラン (50mL) に溶解した。この溶液に N-メチルアニリン (1.0m
 L、9.2mmol) およびトリエチルアミン (5.2mL、37mmol) の
 テトラヒドロフラン (10mL) 溶液を氷冷下加えた。反応液を室温下 1.5 時間
 攪拌した後、反応溶媒を減圧下濃縮留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマ
 トグラフィー (クロロホルム : メタノール = 50 : 1 ~ 20 : 1) で精製して、
 20 表題化合物 (収量 2.14g、収率 76%) を得た。

融点 154-155°C (ヘキサン/ジエチルエーテルから再結晶)。

NMR (CDCl₃) δ : 2.79 (3H, s) , 3.57 (3H, s) , 7.11-7.27 (6H, m) ,
 7.85 (1H, td, J=7.3, 1, 4Hz) , 8.22 (1H, d, J=8.4Hz) , 8.35 (1H, s) , 8.62-8.66 (1H,
 m)。

- 25 元素分析値 : C₂₀H₁₆N₅OCl として
 計算値 : C, 63.58 ; H, 4.27 ; N, 18.54。
 実測値 : C, 63.32 ; H, 4.36 ; N, 18.24。

参考例 1-7 4-クロロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラ

ゾロ [3, 4-b] ピリジン

参考例 1-5 と同様の方法により、4-ヒドロキシ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジンから表題化合物を得た (59%)。

5 融点 124-125°C (酢酸エチルから再結晶)。

NMR (CDCl₃) δ : 2.86(3H, s), 7.50(1H, d, J=5.3Hz), 7.63-7.70(1H, m), 8.43-8.52(1H, m), 8.63(1H, d, J=5.3Hz), 8.75-8.83(2H, m)。

元素分析値 : C₁₂H₉N₄Cl として

計算値 : C, 58.91 ; H, 3.71 ; N, 22.90。

10 実測値 : C, 58.93 ; H, 3.83 ; N, 22.83。

参考例 1-8 [4-クロロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-イル] フェニルメタノン

4-ヒドロキシ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボン酸 (2.0 g、7.4 mmol) のオキシ塩化リン (19 mL、200 mmol) 溶液を 100°C で 1.5 時間加熱攪拌した。

反応液を室温まで冷却後、反応溶媒を減圧下で濃縮留去した。

得られた残渣をテトラヒドロフラン (50 mL) に溶解し、-78°C に冷却した。

同温下で、この溶液に臭化フェニルマグネシウム (1M テトラヒドロフラン溶液、30 mL、30 mmol) を滴加し、1 時間攪拌し、さらに室温下 0.5 時間攪拌した。

20 反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、有機物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : クロロホルム : 酢酸エチル = 2 : 1 : 1 ~ 1 : 1 : 1) で精製して、表題化合物 (収量 0.83 g、収率 38%) を得た。

25 融点 177-178°C (ヘキサン/ジエチルエーテルから結晶化)。

NMR (CDCl₃) δ : 2.89(3H, s), 7.26-7.33(1H, m), 7.47-7.55(2H, m), 7.62-7.70(1H, m), 7.84-7.97(3H, m), 8.37(1H, d, J=8.4Hz), 8.63(1H, s), 8.69-8.72(1H, m)。

元素分析値：C₁₉H₁₃N₄O C 1として

計算値：C, 65.43 ; H, 3.76 ; N, 16.06。

実測値：C, 65.20 ; H, 3.72 ; N, 15.95

5 参考例 1-9 2-ヒドラジノピリジン

ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.)、28巻、
1394頁 (1985年) に記載の方法に準じて製造した。2-クロロピリジン
(200mL、2.1mol) およびヒドラジン-水和物 (400mL、8.2
mol) を20時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、過剰の抱水ヒドラ
10 ジンを減圧下で濃縮留去して、残渣を水に注いだ。水酸化ナトリウム溶液を加え
て塩基性にした後、有機物をクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水およ
び水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去して、
表題化合物 (収量157g、収率68%) を得た。本品はこれ以上精製すること
なく次の工程に用いた。

15

参考例 1-10 2-[[3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピ
ラゾール-5-イル] アミノ] 安息香酸

2-(2-オキソプロピル)-4H-3, 1-ベンズオキサジン-4-オン
(68.2g、0.34mol) および2-ヒドラジノピリジン (37.1g、
0.34mol) のエタノール (500mL) 溶液を1時間加熱還流した。反応
20 液を室温まで冷却後、析出した粗結晶を濾取した。これをエタノールで洗浄後風
乾して、表題化合物 (収量50.2g、収率51%) を得た。

融点190-193℃ (メタノールから再結晶)。

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.35 (3H, s) , 6.15 (1H, s) , 6.87-6.97

25 (1H, m) , 7.05-7.15 (1H, m) , 7.46-7.56 (1H, m) , 7.69 (1H, d, J=8.4Hz) ,
7.73-7.82 (1H, m) , 7.92 (1H, d, J=8.4Hz) , 8.14 (1H, dd, J=8.1Hz, 1.5Hz) ,
8.45-8.50 (1H, m) , 12.25 (1H, br s) 。

参考例 1-11 2-[[3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピ

ラゾールー 5-イル] アミノ] 安息香酸

アルゴン雰囲気下、3-メチルー 1- (2-ピリジニル) -1H-ピラゾール
ー 5-イルアミン (5.23 g、30 mmol)、オルトヨード安息香酸 (8.
93 g、36 mmol)、酢酸銅 (II) (0.654 g、3.6 mmol) お
よび炭酸カリウム (4.98 g、36 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミ
ド (30 mL) 溶液を 1 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、反応混合
物を水に注いだ。酢酸溶液で弱酸性にした後、析出した粗結晶を濾取した。これ
を水で洗浄後風乾して、表題化合物 (収量 8.64 g、収率 98%) を得た。

10 参考例 1-12 2- (2-オキソプロピル) -4H-3, 1-ベンズオキ
サジン-4-オン

アントラニル酸 (290 g、2.1 mol) のアセトン (1000 mL) 溶液
に、室温下でジケテン (460 mL、6.0 mol) を滴下した。反応混合物を
室温下で 16 時間攪拌した後、析出した結晶を濾取し、これをアセトンおよびジ
エチルエーテルで洗浄して風乾した (収量 170 g)。この粗結晶を無水酢酸
15 (320 mL、3.4 mol) およびテトラヒドロフラン (1000 mL) の混
合溶媒に懸濁し、80°C で 12 時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却後、反
応溶媒を減圧下で濃縮留去して析出した粗結晶を濾取した。これをアセトニトリ
ルで洗浄後風乾して、表題化合物 (収量 244 g、収率 57%) を得た。

20 融点 120-122°C (アセトニトリルから再結晶)。

参考例 1-13 8-メチルー 2- (2-オキソプロピル) -4H-3, 1
-ベンズオキサジン-4-オン

25 参考例 1-12 と同様の方法により、2-アミノ-3-メチル安息香酸から表
題化合物 (収率 88%) を得た。

融点 150-152°C (エタノールから再結晶)。

元素分析値: $C_{12}H_{11}NO_3$ として

計算値: C, 66.35; H, 5.10; N, 6.45。

実測値: C, 66.36; H, 5.12; N, 6.38。

参考例 1-14 8-メトキシ-2-(2-オキソプロピル)-4H-3,
1-ベンズオキサジン-4-オン

参考例 1-12 と同様の方法により、2-アミノ-3-メトキシ安息香酸から
表題化合物 (収率 92%) を得た。

融点 177-180°C (メタノール/酢酸エチルから再結晶)。

元素分析値: $C_{12}H_{11}NO_4$ として

計算値: C, 61.80; H, 4.75; N, 6.01。

実測値: C, 61.81; H, 4.72; N, 6.01。

参考例 1-15 6, 7-ジメトキシ-2-(2-オキソプロピル)-4H
-3, 1-ベンズオキサジン-4-オン

参考例 1-12 と同様の方法により、2-アミノ-4, 5-ジメトキシ安息香
酸から表題化合物 (収率 65%) を得た。

融点 200-202°C (アセトニトリルから再結晶)。

元素分析値: $C_{13}H_{13}NO_5$ として

計算値: C, 59.31; H, 4.98; N, 5.32。

実測値: C, 59.28; H, 4.91; N, 5.56。

参考例 1-16 4, 5-ジメトキシ-2-[[3-メチル-1-(2-ピ
リジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]安息香酸

参考例 1-10 と同様の方法により、6, 7-ジメトキシ-2-(2-オキソ
プロピル)-4H-3, 1-ベンズオキサジン-4-オンおよび 2-ヒドラジノ
ピリジンから表題化合物 (収率 64%) を得た。

NMR ($DMSO-d_6$) δ : 2.24 (3H, s), 3.75 (3H, s), 3.86 (3H, s),
6.27 (1H, s), 7.14 (1H, s), 7.26-7.33 (1H, m), 7.41 (1H, s), 7.83
(1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.97 (1H, dt, $J=1.8$ Hz, 8.4Hz), 8.41-8.45 (1H, m),
hidden (2H)。

参考例 1-17 6-(メチルスルファニル)-2-(2-オキソプロピル)-4H-3, 1-ベンズオキサジン-4-オン

参考例 1-12 と同様の方法により、2-アミノ-5-(メチルスルファニル)安息香酸から表題化合物 (収率 68%) を得た。

5 融点 137-140°C (酢酸エチル/ヘキサンから再結晶)。

元素分析値: $C_{12}H_{11}NO_3S$ として

計算値: C, 57.82; H, 4.45; N, 5.62。

実測値: C, 57.80; H, 4.61; N, 5.48。

10 参考例 1-18 5-(メチルスルファニル)-2-[[3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]安息香酸

参考例 1-10 と同様の方法により、6-(メチルスルファニル)-2-(2-オキソプロピル)-4H-3, 1-ベンズオキサジン-4-オンおよび 2-ヒドラジノピリジンから表題化合物 (収率 67%) を得た。

15 NMR (DMSO- d_6) δ : 2.24 (3H, s), 2.47 (3H, s), 6.21 (1H, s), 7.31 (1H, ddd, $J=1.0$ Hz, 4.8Hz, 7.4Hz), 7.48 (1H, dd, $J=2.2$ Hz, 8.8Hz), 7.60 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.81-7.86 (2H, m), 7.98 (1H, ddd, $J=1.8$ Hz, 7.4Hz, 8.4Hz), 8.44 (1H, ddd, $J=0.8$ Hz, 1.8Hz, 4.8Hz), 12.18 (1H, s), hidden (1H)。

20 参考例 1-19 6-クロロ-2-(2-オキソプロピル)-4H-3, 1-ベンズオキサジン-4-オン

参考例 1-12 と同様の方法により、2-アミノ-5-クロロ安息香酸から表題化合物 (収率 46%) を得た。

融点 159-160°C (アセトニトリルから再結晶)。

25 元素分析値: $C_{11}H_8ClNO_3$ として

計算値: C, 57.82; H, 4.45; N, 5.62。

実測値: C, 57.80; H, 4.61; N, 5.48。

参考例 1-20 2-アミノ-5-フルオロ安息香酸

5-フルオロ-2-ニトロトルエン (25.0 g、161 mmol)、過マンガン酸カリウム (102 g、645 mmol) および水 (500 mL) の混合液を 100°C で 3 時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却後、セライト濾過して過マンガン酸カリウム由来の不溶物を除去した。濾液をジエチルエーテルで洗浄し、濃塩酸で酸性にした後、有機物をジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を濃縮留去して、5-フルオロ-2-ニトロ安息香酸を得た。得られた 5-フルオロ-2-ニトロ安息香酸のエタノール (100 mL) 溶液に 10% パラジウム炭素 (0.5 g、50% 含水量) を加え、混合物を室温で水素雰囲気下 4 時間攪拌した。反応液を濾過して触媒を除去した後、濾液を減圧下で濃縮することにより、表題化合物 (収量 6.25 g、収率 25%) を得た。

NMR (CDCl₃) δ : 5.94 (3H, br s) , 6.64 (1H, dd, J=4.6Hz, 9.0Hz) , 7.04-7.15 (1H, m) , 7.60 (1H, dd, J=3.0Hz, 9.6Hz) 。

参考例 1-21 5-フルオロ-2-ヨード安息香酸

コレクション・チェコスロバキアン・ケミカル・コミュニケーション

(Collection Czechoslov. Chem. Commun.)、40 巻、719 頁 (1975 年) に記載の方法に準じて製造した。2-アミノ-5-フルオロ安息香酸 (9.0 g、58.0 mmol) および濃塩酸 (50 mL) を氷冷し、亜硝酸ナトリウム (4.42 g、64.1 mmol) の水 (10 mL) 溶液を滴下した。さらに同温でヨウ化カリウム (14.5 g、87.5 mmol) および濃硫酸 (4 mL) の水 (30 mL) 溶液を加え、反応液を 100°C に昇温し 2 時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却後、反応混合物をチオ硫酸ナトリウム水溶液に注ぎ、有機物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水および水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を濃縮留去して析出した粗結晶を濾取した。これをヘキサン/ジエチルエーテルで洗浄後風乾して、表題化合物 (収率 6.33 g、41%) を得た。

NMR (CDCl₃) δ : 6.99 (1H, ddd, J=3.0Hz, 5.4Hz, 8.8Hz) , 7.76 (1H, dd, J=3.0Hz, 8.8Hz) , 8.02 (1H, dd, J=5.4Hz, 8.8Hz) , hidden (1H) 。

参考例 1-22 2-ヒドラジノ-3-メチルピリジン

米国特許第 4 2 6 0 7 6 7 号 (1 9 8 1 年) に記載の方法に準じて製造した。

2-ブロモ-3-メチルピリジン (2 9. 0 g、1 6 9 mmol) およびヒドラ
ジン-水和物 (6 0 mL、1. 2 4 mol) を 1 0 0 °C で 4 時間加熱撹拌した。
反応液を氷冷し、析出した粗結晶を濾取した。これを冷水で洗浄後風乾し、得ら
れた結晶をクロロホルム/ヘキサンから再結晶して、表題化合物 (収量 1 2. 5
g、収率 6 0 %) を得た。

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.03 (3H, s) , 4.10 (2H, br s) , 6.53

(1H, dd, J=5.2Hz, 7.4Hz) , 7.09 (1H, br s) , 7.23 (1H, dd, J=1.0Hz, 7.4Hz) ,
7.94 (1H, dd, J=1.0Hz, 5.2Hz) 。

参考例 1-23 3-ヒドラジノピリジン二塩酸塩

3-アミノピリジン (9. 4 1 g、1 0 0 mmol) および濃塩酸 (1 0 0 m
L) を -5 °C 以下まで冷却し、亜硝酸ナトリウム (7. 2 0 g、1 0 5 mmol
の水 (6 0 mL) 溶液を滴下した。続いて、塩化すず (I I) (5 6. 9 g、
3 0 0 mmol) の濃塩酸 (5 0 mL) 溶液を反応液の温度が -5 °C を超えない
ように滴下した。さらに -5 °C 以下で 3 時間撹拌し、析出した結晶を濾取した。
これをジエチルエーテル/メタノールで洗浄後風乾して、表題化合物 (収率 1 5
. 6 g、8 5 %) を得た。本品はこれ以上精製することなく次の工程に用いた。

参考例 1-24 2-[[3-メチル-1-(3-ピリジニル)-1H-ピ
ラゾール-5-イル] アミノ] 安息香酸

2-(2-オキソプロピル)-4H-3, 1-ベンズオキサジン-4-オン
(1 0. 2 g、5 0. 0 mmol)、3-ヒドラジノピリジン二塩酸塩 (9. 1
0 g、5 0. 0 mmol) および酢酸ナトリウム (9. 8 4 g、1 2 0 mmol
のエタノール (1 0 0 mL) 溶液を 1 時間加熱還流した。反応液を室温まで
冷却後、反応溶媒を減圧下で濃縮留去した。残渣を水に注ぎ、有機物をクロロホル
ム/メタノールの混合溶媒で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無

水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣を酢酸エチル／ジエチルエーテル／ヘキサンから結晶化して、表題化合物（収量 10.1 g、収率 69%）を得た。

NMR (DMSO- d_6) δ : 2.27 (3H, s) , 6.27 (1H, s) , 6.77-6.84 (1H, m) , 6.91 (1H, d, J=8.2Hz) , 7.38 (1H, t, J=7.6Hz) , 7.45-7.52 (1H, m) , 7.88 (1H, d, J=7.6Hz) , 7.97 (1H, d, J=7.6Hz) , 8.50-8.53 (1H, m) , 8.79 (1H, s) , 9.94 (1H, br s) , hidden (1H) 。

参考例 1-25 2-ヒドラジノピリミジン

薬学雑誌、73巻、598頁（1953年）に記載の方法に準じて製造した。2-クロロピリミジン（25.0 g、218 mmol）、炭酸カリウム（25.0 g、181 mmol）、およびヒドラジン-水和物（50 mL、1.01 mol）を 100℃で 20 分間加熱撹拌した。反応液を氷冷し、析出した粗結晶を濾取した。これを冷水で洗浄後風乾し、得られた結晶をベンゼンから再結晶して、表題化合物（収量 19.7 g、収率 82%）を得た。

NMR (DMSO- d_6) δ : 4.12 (2H, br s) , 6.60 (1H, t, J=4.8Hz) , 8.10 (1H, br s) , 8.31 (2H, d, J=4.8Hz) 。

参考例 1-26 エチル 5-アミノ-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート

2-(エトキシメチレン)-2-シアノ酢酸 エチル（33.8 g、200 mmol）および 2-ヒドラジノピリミジン（21.8 g、200 mmol）のエタノール（100 mL）溶液を 20 分間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、析出した結晶を濾取した。これをエタノールで洗浄後風乾して、表題化合物（収量 33.8 g、収率 73%）を得た。

融点 103-104℃（酢酸エチルから再結晶）。

NMR (CDCl₃) δ : 1.37 (3H, t, J=7.0Hz) , 4.31 (2H, q, J=7.0Hz) , 7.12-7.18 (1H, m) , 7.48 (2H, br s) , 7.76 (1H, s) , 7.77-7.87 (1H, m) , 7.95 (1H, d, J=8.4Hz) , 8.35-8.38 (1H, m) 。

参考例 1-27 1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イルア
ミン

エチル 5-アミノ-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-4-カル
ボキシレート (27.9 g、120 mmol) を 4 規定水酸化ナトリウム水 (3
00 mL) 溶液に懸濁させ、1 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、濃
塩酸で中和し、さらに酢酸で酸性にした。ここで析出した結晶を濾取し、エタノ
ールで洗浄後風乾した。得られた結晶を 200°C で加熱することにより得られた
結晶をジエチルエーテルで洗浄して、表題化合物 (収量 6.02 g、収率 3
1%) を得た。

NMR (CDCl₃) δ : 5.51 (1H, d, J=1.8Hz) , 5.95 (2H, br s) , 7.07-7.13
(1H, m) , 7.42 (1H, d, J=1.8Hz) , 7.75-7.84 (1H, m) , 7.98 (1H, d, J=8.4Hz) ,
8.33 (1H, dd, J=1.6Hz, 4.6Hz) 。

参考例 1-28 2-[[1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]安息香酸

参考例 1-11 と同様の方法により、オルトヨード安息香酸および 1-(2-
ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イルアミンから表題化合物 (収率 90%
) を得た。

融点 216-218°C (エタノールから再結晶) 。

NMR (DMSO-d₆) δ : 6.40 (1H, d, J=2.2Hz) , 6.90-6.98 (1H, m) ,
7.37 (1H, ddd, J=1.2Hz, 5.0Hz, 7.2Hz) , 7.48-7.57 (1H, m) , 7.61
(1H, dd, J=1.0Hz, 8.4Hz) , 7.69 (1H, d, J=2.2Hz) , 7.88-8.08 (3H, m) , 8.49
(1H, dd, J=1.0Hz, 5.0Hz) , 12.20 (1H, br s) , hidden (1H) 。

元素分析値 : C₁₅H₁₂N₄O₂ として

計算値 : C, 64.28 ; H, 4.32 ; N, 19.99。

実測値 : C, 64.44 ; H, 4.26 ; N, 20.11。

実施例 1-1 エチル 4-ヒドロキシー-3-メチル-1-(2-ピリジニ

ル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート

ジエチル 2- ({ [3-メチル-1- (2-ピリジニル) -1H-ピラゾール-5-イル] アミノ } メチレン) マロネート (2.0 g、5.8 mmol) のポリリン酸 (10 g) 溶液を 100°C で 2 時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却後、氷水を加えた。水酸化ナトリウム水溶液を加えて中性にした後、有機物を 10% メタノール/クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水および水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) で精製して、表題化合物 (収量 0.98 g、収率 57%) を得た。

融点 166-169°C (酢酸エチルから再結晶)。

NMR (CDCl₃) δ : 1.46 (3H, t, J=7.3Hz) , 2.79 (3H, s) , 4.49

(2H, q, J=7.3Hz) , 7.20-7.33 (1H, m) , 7.83-7.95 (1H, m) , 8.36

(1H, d, J=8.4Hz) , 8.67 (1H, d, J=4.0Hz) , 8.97 (1H, s) , 12.25 (1H, s) 。

元素分析値 : C₁₅H₁₄N₄O₃ として

計算値 : C, 60.40 ; H, 4.73 ; N, 18.78。

実測値 : C, 60.28 ; H, 4.54 ; N, 18.79。

実施例 1-2 4-ヒドロキシ-3-メチル-1- (2-ピリジニル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボン酸

エチル 4-ヒドロキシ-3-メチル-1- (2-ピリジニル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート (2.0 g、6.7 mmol) を 6 規定塩酸水溶液 (10 mL) に懸濁させて、100°C で 1 時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却後、水酸化ナトリウム水溶液を加えて弱酸性にした後、生じた沈殿物を濾取した。濾取した粗結晶を水で洗浄した後、乾燥して表題化合物 (収量 0.6 g、収率 33%) を得た。

融点 248-251°C

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.60 (3H, s) , 3.32 (1H, br s) , 7.44

(1H, t, J=6.6Hz) , 7.90 (1H, d, J=8.4Hz) , 8.08 (1H, t, J=6.6Hz) , 8.48-8.63

(2H, m) , hidden (1H) 。

実施例 1-3 3-メチルー1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-オール

4-ヒドロキシ-3-メチルー1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボン酸(2.0 g、6.7 mmol)をリン酸(10 mL)に懸濁させて、180°Cで12時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却後、水酸化ナトリウム水溶液を加えて中性にした後、有機物をクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水および水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=95：5)で精製して、表題化合物(収量230 mg、収率15%)を得た。

融点 241-243°C (エタノールから再結晶)。

NMR (CDCl₃) δ : 2.70 (3H, s), 6.21 (1H, d, J=7.3Hz), 7.17-7.25 (1H, m), 7.49 (1H, d, J=7.3Hz), 7.83-8.02 (2H, m), 8.40-8.45 (1H, m), 11.56 (1H, br s)。

実施例 1-4 4-ヒドロキシ-3-メチルー1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-イル]フェニルメタノン

メタンスルホン酸(30 mL)に五酸化二リン(6 g)を加えて100°Cに加熱した。同温でこの反応混合物を良く攪拌しながら、エチル 2-ベンゾイル-3-{[3-メチルー1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ}-2-プロペノエート(3.0 g、8.0 mmol)の粉末を少量づつ加えた。反応混合物を同温度下で30分間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却後、反応混合物に氷水を加えた。さらに水酸化ナトリウム水溶液を加えて中性にした後、有機物をクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水および水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)で精製して、表題化合物(収量880 mg、収率34%)を得た。

融点 224-226°C (酢酸エチル/メタノールから再結晶)。

NMR (CDCl₃) δ : 2.83 (3H, s) , 7.20-8.00 (10H, m) , 8.82 (1H, br s) 。

元素分析値 : C₁₉H₁₄N₄O₂として

計算値 : C, 69.08 ; H, 4.27 ; N, 16.96。

5 実測値 : C, 68.82 ; H, 4.31 ; N, 17.13。

実施例 1-5 [1-(6-エトキシ-2-ピリジニル)-4-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-イル] フェニルメタノン

10 参考例 1-1 と同様にして、アミノクロトニトリルおよび 6-エトキシ-2-ヒドラジノピリジンから、3-メチル-1-(6-エトキシ-2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-アミンを得た。これを参考例 1-2 と同様の方法により、エチル 2-ベンゾイル-3-エトキシ-2-プロペノエートと反応させて、
15 エチル 2-ベンゾイル-3-{[3-メチル-1-(6-エトキシ-2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル] アミノ}-2-プロペノエートを得た。これを実施例 1-4 と同様の方法で処理することにより、表題化合物 (閉環収率 35%) を得た。

融点 160-162°C (酢酸エチルから再結晶)。

20 NMR (CDCl₃) δ : 1.45 (3H, t, J=7.0Hz) , 2.78 (3H, s) , 4.44 (2H, q, J=7.0Hz) , 6.71 (1H, d, J=8.1Hz) , 7.45-7.85 (8H, m) , 8.73 (1H, br s) 。

実施例 1-6 エチル 4-ヒドロキシ-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

25 実施例 1-1 と同様の方法により、ジエチル 2-({[1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル] アミノ} メチレン) マロネートから表題化合物 (収率 41%) を得た。

融点 195-197°C (クロロホルム/メタノールから再結晶)。

NMR (CDCl₃) δ : 1.46 (3H, t, J=7.0Hz) , 4.50 (2H, q, J=7.0Hz) , 7.25-

7.35 (1H, m) , 7.87-7.98 (1H, m) , 8.31 (1H, d, J=8.1Hz) , 8.40 (1H, s) ,
8.68 (1H, br s) , 9.03 (1H, s) , 12.25 (1H, br s) 。

元素分析値：C₁₄H₁₂N₄O₃として

計算値：C, 59.15 ; H, 4.25 ; N, 19.71。

5 実測値：C, 59.00 ; H, 4.30 ; N, 19.80。

実施例 1-7 1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピ
リジン-4-オール

10 実施例 1-3 と同様の方法により、エチル 4-ヒドロキシ-1-(2-ピリ
ジニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボキシレートから
表題化合物を得た (収率 99%) 。

融点 192-194°C (酢酸エチル/メタノールから再結晶) 。

NMR (CDCl₃) δ : 6.28 (1H, d, J=7.3Hz) , 7.23-7.30 (1H, m) , 7.53
(1H, d, J=7.7Hz) , 7.88-7.99 (1H, m) , 8.05 (1H, br d, J=8.4Hz) , 8.26
15 (1H, s) , 8.43-8.48 (1H, m) , 11.56 (1H, br s) 。

元素分析値：C₁₁H₈N₄O・H₂Oとして

計算値：C, 57.39 ; H, 4.38 ; N, 24.34。

実測値：C, 57.51 ; H, 4.24 ; N, 24.29。

20 実施例 1-8 N-シクロヘキシル-4-ヒドロキシ-3-メチル-1-
(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボキサ
ミド

25 エチル 4-ヒドロキシ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラ
ゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボキシレート (1.5 g、5.0 mmol)
およびシクロヘキシルアミン (2.2 g、22 mmol) のキシレン (5.
0 mL) とジメチルスルホンアミド (5.0 mL) の混合溶液を 130°C で 28
時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、水を加えた。有機物を酢酸エチル
で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、
減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

(クロロホルム：メタノール＝50：1～20：1)で精製して、粗結晶を得た。
粗結晶を酢酸エチル／エタノールから再結晶して表題化合物(収量0.17g、
収率10%)を得た。

融点>300℃(酢酸エチル／エタノールから再結晶)。

5 NMR (CDCl₃) δ : 1.22-1.46 (4H, m) , 1.52-1.80 (4H, m) , 1.94-2.04
(2H, m) , 2.73 (3H, s) , 3.98 (1H, br) , 7.22-7.28 (1H, m) , 7.87-8.02
(2H, m) , 8.45 (1H, d, J=4.4Hz) , 8.72 (1H, d, J=5.8Hz) , 9.99
(1H, d, J=8.0Hz) , 11.84 (1H, br s) 。

元素分析値：C₁₉H₂₁N₅O₂として

10 計算値：C, 64.94 ; H, 6.02 ; N, 19.93。

実測値：C, 64.82 ; H, 6.18 ; N, 19.69。

実施例1-9 N-ベンジル-4-ヒドロキシ-3-メチル-1-(2-ピ
リジニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボキサミド
15 エチル 4-ヒドロキシ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラ
ゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボキシレート(2.0g、6.7mmol)
およびベンジルアミン(8.0mL、73mmol)をアルゴン雰囲気下1
80℃で16時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルを加えた。
生じた粗結晶を濾取し、酢酸エチルで洗浄した。得られた粗結晶をシリカゲルカ
20 ラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール＝20：1～5：1)で精
製した後、エタノールから再結晶して表題化合物(収量1.5g、収率60%)
を得た。

融点>300℃(エタノールから再結晶)。

25 NMR (CDCl₃/CF₃CO₂D, 50：1) δ : 2.80 (3H, s) , 4.66
(2H, s) , 7.33-7.44 (6H, m) , 8.04-8.07 (2H, m) , 8.48-8.51 (1H, m) , 9.11
(1H, s) , hidden (2H) 。

元素分析値：C₂₀H₁₇N₅O₂として

計算値：C, 66.84 ; H, 4.77 ; N, 19.49。

実測値：C, 66.77 ; H, 4.72 ; N, 19.38。

実施例 1-10 [4-ヒドロキシ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル] (1-ピペリジニル) メタノン

5 実施例 1-9 と同様の方法により、エチル 4-ヒドロキシ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレートおよびピペリジンから表題化合物を得た (収率 32%)。

融点 264-266°C (酢酸エチル/エタノールから再結晶)。

10 NMR (CDCl₃) δ : 1.65 (6H, br) , 2.66 (3H, s) , 3.39 (2H, br) , 3.72 (2H, br) , 7.18-7.24 (1H, m) , 7.74 (1H, d, J=5.2Hz) , 7.83-7.98 (2H, m) , 8.41 (1H, d, J=5.2Hz) , 11.62 (1H, br) 。

元素分析値 : C₁₈H₁₉N₅O₂ として

計算値 : C, 64.08 ; H, 5.68 ; N, 20.76。

実測値 : C, 64.08 ; H, 5.93 ; N, 20.79

15

実施例 1-11 4-ヒドロキシ-3-メチル-N-フェニル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド

20 実施例 1-9 と同様の方法により、エチル 4-ヒドロキシ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレートおよびアニリンから表題化合物を得た (収率 16%)。

融点 > 300°C (エタノールから再結晶)。

25 NMR (CDCl₃/CF₃CO₂D, 50 : 1) δ : 2.83 (3H, s) , 7.26-7.33 (1H, m) , 7.40-7.47 (3H, m) , 7.60 (2H, d, J=8.2Hz) , 8.06-8.10 (2H, m) , 8.53 (1H, d, J=5.2Hz) , 9.27 (1H, s) , hidden (2H) 。

元素分析値 : C₁₉H₁₅N₅O₂ として

計算値 : C, 66.08 ; H, 4.38 ; N, 20.28。

実測値 : C, 65.81 ; H, 4.37 ; N, 20.31

実施例 1-12 N-(2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-3-メ

チルー 1 - (2-ピリジニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキサミド

実施例 1-9 と同様の方法により、エチル 4-ヒドロキシ-3-メチルー 1 - (2-ピリジニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレートおよび 2-フルオロアニリンから表題化合物を得た (収率 23%)。

融点 > 300°C (エタノールから再結晶)。

NMR (CDCl₃/CF₃CO₂D, 50:1) δ : 2.79 (3H, s), 7.13-7.29 (3H, m), 7.37-7.43 (1H, m), 7.86-7.95 (1H, m), 8.01-8.10 (2H, m), 8.53 (1H, d, J=5.4Hz), 9.19 (1H, s), hidden (2H)。

元素分析値 : C₁₉H₁₄N₅O₂F として

計算値 : C, 62.81; H, 3.88; N, 19.27。

実測値 : C, 62.62; H, 4.08; N, 19.31。

実施例 1-13 N - (3-フルオロフェニル) - 4-ヒドロキシ-3-メチルー 1 - (2-ピリジニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキサミド

実施例 1-9 と同様の方法により、エチル 4-ヒドロキシ-3-メチルー 1 - (2-ピリジニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレートおよび 3-フルオロアニリンから表題化合物を得た (収率 19%)。

融点 > 300°C (エタノールから再結晶)。

NMR (CDCl₃) δ : 2.83 (3H, s), 6.96-7.04 (1H, m), 7.31-7.54 (4H, m), 8.10-8.16 (2H, m), 8.54 (1H, dd, J=5.3, 1.6Hz), 9.25 (1H, s), 11.18 (2H, br s)。

元素分析値 : C₁₉H₁₄N₅O₂F として

計算値 : C, 62.81; H, 3.88; N, 19.27。

実測値 : C, 62.62; H, 4.08; N, 19.31。

実施例 1-14 N - (4-フルオロフェニル) - 4-ヒドロキシ-3-メチルー 1 - (2-ピリジニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-

カルボキサミド

実施例 1-9 と同様の方法により、エチル 4-ヒドロキシ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボキシレートおよび 4-フルオロアニリンから表題化合物を得た (収率 14%)。

5 融点 > 300°C (エタノールから再結晶)。

NMR (CDCl₃/CF₃CO₂D, 50 : 1) δ : 2.81 (3H, s), 7.07-7.16 (2H, m), 7.36-7.45 (1H, m), 7.56-7.63 (2H, m), 8.06-8.09 (2H, m), 8.52-8.55 (1H, m), 9.24 (1H, s), hidden (2H)。

元素分析値 : C₁₉H₁₄N₅O₂F とし

10 計算値 : C, 62.81 ; H, 3.88 ; N, 19.27。

実測値 : C, 62.88 ; H, 3.87 ; N, 19.31。

実施例 1-15 N-(3, 4-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボキサミド

15

実施例 1-9 と同様の方法により、エチル 4-ヒドロキシ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボキシレートおよび 3, 4-ジフルオロアニリンから表題化合物を得た (収率 7%)。
融点 > 300°C (エタノールから再結晶)。

20 NMR (CDCl₃/CF₃CO₂D, 10 : 1) δ : 2.84 (3H, s), 7.14-7.28 (2H, m), 7.44-7.51 (1H, m), 7.57-7.67 (1H, m), 8.12-8.14 (2H, m), 8.53-8.55 (1H, m), 9.23 (1H, s), 10.21 (1H, br s), hidden 1H.

元素分析値 : C₁₉H₁₃N₅O₂F₂ とし

計算値 : C, 59.84 ; H, 3.44 ; N, 18.36。

25 実測値 : C, 59.66 ; H, 3.43 ; N, 18.26。

実施例 1-16 N-[(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)-4-ヒドロキシ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボキサミド

実施例 1-9 と同様の方法により、エチル 4-ヒドロキシ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボキシレートおよび 3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンから表題化合物を得た(収率 49%)。

5 融点 283-285°C (エタノールから再結晶)。

NMR (CDCl₃) δ : 2.77 (3H, s), 7.23-7.30 (1H, m), 7.57 (1H, s), 7.88-8.03 (2H, m), 8.27 (2H, s), 8.44-8.47 (1H, m), 8.79 (1H, d, J=6.2Hz), 12.16 (1H, br), 12.80 (1H, br s)。

元素分析値: C₂₁H₁₃N₅O₂F₆・H₂O として

10 計算値: C, 50.51; H, 3.03; N, 14.02。

実測値: C, 50.28; H, 2.86; N, 14.05。

実施例 1-17 4-(ベンジルオキシ)-N, 3-ジメチル-N-フェニル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボキサミド

ベンジルアルコール (0.40 g、3.7 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に水素化ナトリウム (0.16 g、4.0 mmol、60%油性) を室温下に加え、同温下 30 分攪拌した。この反応溶液に 4-クロロ-N, 3-ジメチル-N-フェニル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボキサミド (1.0 g、2.8 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液を室温下に加え、100°C で 11.5 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣を水に注いだ。有機物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー

25 (ヘキサン:クロロホルム:酢酸エチル=2:1:1~1:1:1~1:2:2) で精製して、表題化合物(収量 0.99 g、収率 80%)を得た。

融点 92-93°C (ヘキサン/クロロホルム/酢酸エチルから結晶化)。

NMR (CDCl₃) δ : 2.53 (3H, s), 3.56 (3H, s), 5.43 (2H, s), 7.01-7.23 (5H, m), 7.27-7.51 (6H, m), 7.83 (1H, td, J=7.7, 2.2Hz), 8.28

(1H, d, J=8.4Hz) , 8.39 (1H, s) , 8.62 (1H, d, J=3.8Hz) 。

元素分析値 : $C_{27}H_{23}N_5O_2 \cdot 1.6CHCl_3$ として

計算値 : C, 53.63 ; H, 3.87 ; N, 10.93。

実測値 : C, 53.42 ; H, 3.77 ; N, 10.92。

5

実施例 1-18 3, 6-ジメチルー 1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-オール

3-メチルー 1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-アミン (1.8 g、10 mmol) とポリリン酸 (4.2 g) の混合物を 130℃ に加熱した。同温でこの混合物を良く攪拌しながら、エチル アセトアセテート (1.3 mL、10 mmol) を滴下した。反応混合物を同温下で 1 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、反応混合物に氷水を加えた。水酸化ナトリウム水溶液を加えて中性にした後、有機物をクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 50 : 1 ~ 20 : 1) で精製した後、酢酸エチルから再結晶して表題化合物 (収量 0.72 g、収率 30%) を得た。

15

融点 175-176℃ (酢酸エチルから再結晶) 。

20

NMR ($CDCl_3$) δ : 2.43 (3H, s) , 2.68 (3H, s) , 6.03 (1H, d, J=1.0Hz) , 7.17-7.23 (1H, m) , 7.88 (1H, td, J=8.5, 2.0Hz) , 7.98 (1H, d, J=8.5Hz) , 8.40-8.43 (1H, m) , 11.13 (1H, br) 。

元素分析値 : $C_{13}H_{12}N_4O \cdot 1.5H_2O$ として

計算値 : C, 58.42 ; H, 5.66 ; N, 20.96。

実測値 : C, 58.97 ; H, 5.63 ; N, 21.11。

25

実施例 1-19 3, 5, 6-トリメチルー 1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-オール

実施例 1-18 と同様の方法により、3-メチルー 1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-アミンおよびエチル 2-メチルアセトアセテートから

表題化合物を主生成物として得た（収率 16 %）。

融点 187–188°C（酢酸エチルから再結晶）。

NMR（CDCl₃） δ : 2.08 (3H, s) , 2.44 (3H, s) , 2.70 (3H, s) , 7.14–7.21 (1H, m) , 7.82–7.98 (2H, m) , 8.39–8.43 (1H, m) , 10.98 (1H, br) 。

5

実施例 1–20 5–ベンジル–3, 6–ジメチル–1–（2–ピリジニル）–1H–ピラゾロ [3, 4–b] ピリジン–4–オール

実施例 1–18 と同様の方法により、3–メチル–1–（2–ピリジニル）–1H–ピラゾール–5–アミンおよびエチル 2–ベンジルアセトアセテートから表題化合物を得た（収率 15 %）。

10

融点 181–182°C（酢酸エチルから再結晶）。

NMR（CDCl₃） δ : 2.41 (3H, s) , 2.72 (3H, s) , 4.00 (2H, s) , 7.14–7.30 (6H, m) , 7.86 (1H, td, J=7.9, 1.8Hz) , 7.97 (1H, d, J=8.4Hz) , 8.40 (1H, d, J=4.0Hz) , 11.03 (1H, br) 。

15

元素分析値：C₂₀H₁₈N₄O として

計算値：C, 72.71 ; H, 5.49 ; N, 16.96。

実測値：C, 72.67 ; H, 5.49 ; N, 17.02。

実施例 1–21 6–ベンジル–3–メチル–1–（2–ピリジニル）–1H–ピラゾロ [3, 4–b] ピリジン–4–オール

20

実施例 1–18 と同様の方法により、3–メチル–1–（2–ピリジニル）–1H–ピラゾール–5–アミンおよびエチル 3–オキソ–4–フェニルブタノエートから表題化合物を得た（収率 14 %）。

融点 168–169°C（酢酸エチルから再結晶）。

25

NMR（CDCl₃） δ : 2.67 (3H, s) , 4.02 (2H, s) , 6.14 (1H, t, J=0.8Hz) , 7.08–7.14 (1H, m) , 7.32–7.47 (5H, m) , 7.77–7.92 (2H, m) , 8.09–8.13 (1H, m) , 11.11 (1H, br) 。

元素分析値：C₁₉H₁₆N₄O として

計算値：C, 72.14 ; H, 5.10 ; N, 17.71。

実測値：C, 71.91 ; H, 5.16 ; N, 17.53。

実施例 1-22 3-メチル-6-フェニル-1-(2-ピリジニル)-1
H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-オール

5 実施例 1-18 と同様の方法により、3-メチル-1-(2-ピリジニル)-
1H-ピラゾール-5-アミンおよびエチル ベンゾイルアセテートから表題化
合物を得た (収率 32%)。

融点 198-199°C (酢酸エチルから再結晶)。

10 NMR (CDCl₃) δ : 2.73 (3H, s) , 6.52 (1H, d, J=1.8Hz) , 7.21
(1H, t, J=6.2Hz) , 7.54-7.58 (3H, m) , 7.69-7.74 (2H, m) , 7.86-7.95
(1H, m) , 8.02 (1H, d, J=8.4Hz) , 8.43 (1H, d, J=5.0Hz) , 11.73 (1H, br) 。

元素分析値：C₁₈H₁₄N₄O・H₂Oとして

計算値：C, 67.49 ; H, 5.03 ; N, 17.49。

実測値：C, 67.83 ; H, 5.18 ; N, 17.69。

15

実施例 1-23 3, 4-ジメチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラ
ゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-オール

3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-アミン (5.
1 g、29 mmol) およびエチル アセトアセテート (3.8 g、30 mmol)
20 1) の酢酸 (14 mL) 溶液を 100°C で 4 時間攪拌した。反応液を室温まで冷
却後、酢酸エチルを加えた。生じた粗結晶を濾取し、エタノールから再結晶して
表題化合物 (収量 4.4 g、収率 62%) を得た。

融点 254-255°C (エタノールから再結晶)。

25 NMR (CDCl₃) δ : 2.46 (3H, s) , 2.56 (3H, s) , 6.13 (1H, s) , 7.15-
7.22 (1H, m) , 7.80-7.95 (2H, m) , 8.39 (1H, d, J=4.8Hz) , 11.52 (1H, br) 。

元素分析値：C₁₃H₁₂N₄Oとして

計算値：C, 64.99 ; H, 5.03 ; N, 23.32。

実測値：C, 65.06 ; H, 5.15 ; N, 23.24。

実施例 1-24 3, 4, 5-トリメチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-オール

実施例 1-19 と同様の方法により、3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-アミンおよびエチル 2-メチルアセトアセテートから
5 表題化合物を副生成物として得た (収率 7%)。

融点 226-228°C (酢酸エチルから再結晶)。

NMR (CDCl₃) δ : 2.16 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.59 (3H, s), 7.13-7.20 (1H, m), 7.79-7.95 (2H, m), 8.41-8.43 (1H, m), 11.54 (1H, br)。

元素分析値 : C₁₄H₁₄N₄O として

10 計算値 : C, 66.13; H, 5.55; N, 22.03。

実測値 : C, 66.11; H, 5.35; N, 21.94。

実施例 1-25 5-ベンジル-3, 4-ジメチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-オール

15 実施例 1-23 と同様の方法により、3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-アミンおよびエチル 2-ベンジルアセトアセテートから表題化合物を得た (収率 24%)。

融点 208-209°C (酢酸エチルから再結晶)。

20 NMR (CDCl₃) δ : 2.46 (3H, s), 2.57 (3H, s), 4.07 (2H, s), 7.15-7.30 (6H, m), 7.84 (1H, td, J=8.4, 1.8Hz), 7.92 (1H, d, J=8.4Hz), 8.40 (1H, d, J=5.0Hz), 11.60 (1H, br)。

元素分析値 : C₂₀H₁₈N₄O として

計算値 : C, 72.71; H, 5.49; N, 16.96。

実測値 : C, 72.83; H, 5.34; N, 16.90。

25

実施例 1-26 4-ベンジル-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-オール

実施例 1-23 と同様の方法により、3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-アミンおよびエチル 3-オキソ-4-フェニルブタノ

エートから表題化合物を得た（収率 37 %）。

融点 222-224°C（酢酸エチルから再結晶）。

NMR (CDCl₃) δ : 2.41 (3H, s) , 4.14 (2H, s) , 7.17-7.37 (7H, m) ,
7.80-7.91 (2H, m) , 8.39-8.42 (1H, m) , 11.65 (1H, br) 。

5 元素分析値 : C₁₉H₁₆N₄Oとして

計算値 : C, 72.14 ; H, 5.10 ; N, 17.71。

実測値 : C, 72.29 ; H, 4.93 ; N, 17.86。

10 実施例 1-27 3-メチルー4-フェニルー1-(2-ピリジニル)-1
H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-オール

実施例 1-23 と同様の方法により、3-メチルー1-(2-ピリジニル)-
1H-ピラゾール-5-アミンおよびエチル ベンゾイルアセテートから表題化
合物を得た（収率 13 %）。

融点 195-196°C（エタノールから再結晶）。

15 NMR (CDCl₃) δ : 2.06 (3H, s) , 6.26 (1H, s) , 7.18-7.51 (6H, m) ,
7.87 (1H, td, J=8.4, 2.0Hz) , 7.96 (1H, d, J=8.4Hz) , 8.43 (1H, d, J=4.8Hz) ,
11.78 (1H, br) 。

元素分析値 : C₁₈H₁₄N₄Oとして

計算値 : C, 71.51 ; H, 4.67 ; N, 18.53。

20 実測値 : C, 71.55 ; H, 4.70 ; N, 18.36。

実施例 1-28 1-メチルー3-(2-ピリジニル)-3, 6, 7, 8-
テトラヒドロシクロペンタ [d] ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-オール

25 実施例 1-23 と同様の方法により、3-メチルー1-(2-ピリジニル)-
1H-ピラゾール-5-アミンおよびエチル 2-オキソシクロペンタンカルボ
キシレートから表題化合物を得た（収率 17 %）。

融点 255-256°C（酢酸エチルから再結晶）。

NMR (CDCl₃) δ : 2.15-2.27 (2H, m) , 2.50 (3H, s) , 2.88
(2H, t, J=7.6Hz) , 3.12 (2H, t, J=8.1Hz) , 7.14-7.21 (1H, m) , 7.79-7.95

(2H, m) , 8.39-8.43 (1H, m) , 11.51 (1H, br) 。

元素分析値：C₁₅H₁₄N₄Oとして

計算値：C, 67.65 ; H, 5.30 ; N, 21.04。

実測値：C, 67.69 ; H, 5.31 ; N, 20.93。

5

実施例 1-29 1-メチル-3-(2-ピリジニル)-6, 7, 8, 9-
テトラヒドロ-3H-ピラゾロ [3, 4-c] イソキノリン-5-オール

実施例 1-18 と同様の方法により、3-メチル-1-(2-ピリジニル)-
1H-ピラゾール-5-アミンおよびエチル 2-シクロヘキサノンカルボキシ
レートから表題化合物を得た (収率 19%) 。

10

融点 248-249°C (酢酸エチルから再結晶) 。

NMR (CDCl₃) δ : 1.82 (4H, br) , 2.56 (3H, s) , 2.58 (2H, br) , 2.90
(2H, br) , 7.13-7.19 (1H, m) , 7.78-7.94 (2H, m) , 8.40
(1H, dd, J=5.8, 0.8Hz) , 11.47 (1H, br) 。

15

元素分析値：C₁₆H₁₆N₄Oとして

計算値：C, 68.55 ; H, 5.75 ; N, 19.99。

実測値：C, 68.42 ; H, 5.70 ; N, 19.99。

実施例 1-30 1-メチル-3-(2-ピリジニル)-3, 6, 7, 8,
9, 10-ヘキサヒドロシクロヘプタ [d] ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-
5-オール

20

実施例 1-18 と同様の方法により、3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1
H-ピラゾール-5-アミンおよびメチル 2-オキソシクロヘプタンカルボ
キシレートから表題化合物を得た (収率 8%) 。

25

融点 243-244°C (酢酸エチル/ヘキサンから再結晶) 。

NMR (CDCl₃) δ : 1.59 (2H, br) , 1.65-1.73 (2H, m) , 1.86-1.96
(2H, m) , 2.58 (3H, s) , 2.89-2.95 (2H, m) , 2.99-3.05 (2H, m) , 7.13-7.20
(1H, m) , 7.79-7.95 (2H, m) , 8.40-8.43 (1H, m) , 11.58 (1H, br) 。

元素分析値：C₁₇H₁₈N₄Oとして

計算値：C, 69.37 ; H, 6.16 ; N, 19.03。

実測値：C, 69.36 ; H, 6.18 ; N, 19.15。

実施例 1-31 エチル 4-アミノ-3-メチル-1-(2-ピリジニ
5 ル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート

エチル 4-クロロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾ
ロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート (1.0 g、3.2 mmol)
1) およびアジ化ナトリウム (0.23 g、3.5 mmol) のN, N-ジメチ
ルホルムアミド (5 mL) 溶液を100で30分間加熱攪拌した。反応液を室温
10 まで冷却後、水に注ぎ、水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性にした後、有機
物をクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナト
リウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去して、エチル 4-アジド-3-メチル-
1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボ
15 キシレートを得た。得られたエチル 4-アジド-3-メチル-1-(2-ピ
リジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレートのエ
タノール (150 mL) 溶液に10%パラジウム炭素 (1.2 g、50%含水
品) を加え、混合物を室温で水素雰囲気下1時間攪拌した。反応液を濾過して触
媒を除去した後、濾液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロ
マトグラフィー (塩基性シリカゲル、酢酸エチル：メタノール=93：7) で精
20 製して、表題化合物 (収量900 mg、収率96%) を得た。

融点 147-149°C (酢酸エチル/ヘキサンから再結晶)。

NMR (CDCl₃) δ : 1.41 (3H, t, J=7.3Hz) , 2.80 (3H, s) , 4.38

(2H, q, J=7.3Hz) , 7.19-7.30 (1H, m) , 7.81-7.93 (1H, m) , 8.41

(1H, d, J=8.1Hz) , 8.60-8.70 (1H, m) , 8.96 (1H, s) , hidden (2H) 。

25 元素分析値：C₁₅H₁₅N₅O₂・0.3H₂Oとして

計算値：C, 59.52 ; H, 5.19 ; N, 23.13。

実測値：C, 59.40 ; H, 5.16 ; N, 23.30。

実施例 1-32 4-(ベンジルオキシ)-3-メチル-1-(2-ピリジ

ニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン

実施例 1-17 と同様の方法により、4-クロロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジンおよびベンジルアルコールから表題化合物を得た (収率 54%)。

- 5 融点 108-110°C (ヘキサン/ジエチルエーテルから結晶化)。
 NMR (CDCl₃) δ : 2.77 (3H, s), 5.31 (2H, s), 6.65 (1H, d, J=5.6Hz),
 7.16-7.23 (1H, m), 7.37-7.51 (5H, m), 7.81-7.90 (1H, m), 8.42
 (1H, dd, J=8.2, 0.8Hz), 8.48 (1H, d, J=5.6Hz), 8.64-8.67 (1H, m)。
 元素分析値: C₁₉H₁₆N₄O として
 10 計算値: C, 72.14; H, 5.10; N, 17.71。
 実測値: C, 72.11; H, 5.15; N, 17.80。

実施例 1-33 4-ヒドロキシ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-
 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-イル] フェニルメタノン

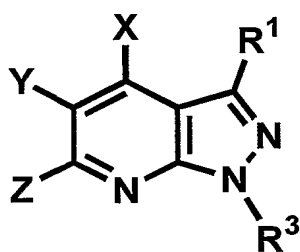
- 15 [4-クロロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3,
 4-b] ピリジン-5-イル] フェニルメタノン (0.51 g、1.5 mmol
 1) と 6 規定塩酸水 (5.0 mL) のメタノール (10 mL) 溶液を 14 時間加
 熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、1 規定水酸化ナトリウム水を加えて
 中性にした後、有機物をクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し
 20 た後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣を
 酢酸エチル/メタノールから再結晶して、表題化合物 (収量 0.36 g、収率 7
 5%) を得た。
 NMR (CDCl₃) δ : 2.83 (3H, s), 7.20-8.00 (10H, m), 8.82 (1H, br
 s)。

25

前記実施例 1-1 ~ 1-33 で得られた化合物の構造を、次の表 1 および表 2
 に示す。

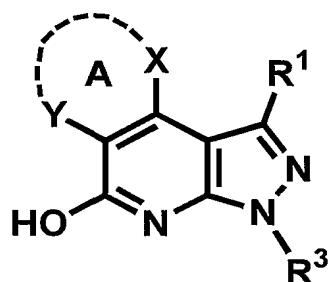
表 1

95



実施例 番号	R ³	R ¹	X	Y	Z
1-1	2-Py	Me	OH	CO ₂ Et	H
1-2	2-Py	Me	OH	CO ₂ H	H
1-3	2-Py	Me	OH	H	H
1-4	2-Py	Me	OH	PhCO	H
1-5	6-EtO-2-Py	Me	OH	PhCO	H
1-6	2-Py	H	OH	CO ₂ Et	H
1-7	2-Py	H	OH	H	H
1-8	2-Py	Me	OH	cyclohexyl-NHCO	H
1-9	2-Py	Me	OH	PhCH ₂ NHCO	H
1-10	2-Py	Me	OH	1-piperidinyl-CO	H
1-11	2-Py	Me	OH	PhNHCO	H
1-12	2-Py	Me	OH	2-F-PhNHCO	H
1-13	2-Py	Me	OH	3-F-PhNHCO	H
1-14	2-Py	Me	OH	4-F-PhNHCO	H
1-15	2-Py	Me	OH	3, 4-F-PhNHCO	H
1-16	2-Py	Me	OH	3, 5-CF ₃ -PhNHCO	H
1-17	2-Py	Me	PhCH ₂ O	PhNMeCO	H
1-18	2-Py	Me	OH	H	Me
1-19	2-Py	Me	OH	Me	Me
1-20	2-Py	Me	OH	PhCH ₂	Me
1-21	2-Py	Me	OH	H	PhCH ₂
1-22	2-Py	Me	OH	H	Ph
1-23	2-Py	Me	Me	H	OH
1-24	2-Py	Me	Me	Me	OH
1-25	2-Py	Me	Me	PhCH ₂	OH
1-26	2-Py	Me	PhCH ₂	H	OH
1-27	2-Py	Me	Ph	H	OH
1-31	2-Py	Me	NH ₂	COOEt	H
1-32	2-Py	Me	PhCH ₂ O	H	H
1-33	2-Py	Me	OH	PhCO	H

表 2



実施例番号	R ³	R ¹	A環
1-28	2-Py	Me	
1-29	2-Py	Me	
1-30	2-Py	Me	

実施例 1-34 4-クロロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-
 -ピラゾロ[3,4-b]キノリン

- 5 2-[[3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イ
 ル]アミノ]安息香酸(50.2g、0.17mol)のオキシ塩化リン(12
 0mL、1.27mol)溶液を1時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、
 反応溶媒を減圧下で濃縮留去して、残渣を氷水に注いだ。水酸化ナトリウム溶液
 を加えて塩基性にした後、有機物をクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩
 10 水および水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去
 した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メ
 タノール=98：2)で精製して、表題化合物(収量21.5g、収率43%)
 を得た。

融点 157-159°C(酢酸エチル/ヘキサンから再結晶)。

- 15 NMR(CDC1₃) δ : 3.00 (3H, s), 7.21-7.25 (1H, m), 7.60-7.64
 (1H, m), 7.78-7.87 (1H, m), 7.90-7.99 (1H, m), 8.18
 (1H, dd, J=0.8Hz, 8.4Hz), 8.41 (1H, dt, J=0.8Hz, 7.6Hz), 8.68
 (1H, d, J=4.8Hz), 8.85 (1H, d, J=8.4Hz)。

元素分析値 : C₁₆H₁₁ClN₄として

計算値：C, 65.20 ; H, 3.76 ; N, 19.01 ; C 1, 12.03。

実測値：C, 65.22 ; H, 3.73 ; N, 19.13 ; C 1, 11.76。

実施例 1-35 3-メチルー1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ

[3, 4-b] キノリン-4-イルアミン

4-クロロ-3-メチルー1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン (1.44 g、4.89 mmol) およびアジ化ナトリウム (0.35 g、5.37 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液を100℃で30分間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却後、水に注ぎ、有機物をクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水および水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣のエタノール (70 mL) 溶液に10%パラジウム炭素 (2 g、50%含水量) を加え、混合物を室温で水素雰囲気下1時間攪拌した。反応液を濾過して触媒を除去した後、濾液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：メタノール=95：5) で精製して、表題化合物 (収量760 mg、収率57%) を得た。

融点210-213℃ (メタノール/酢酸エチル/ヘキサンから再結晶)。

NMR (CDCl₃) δ : 2.80 (3H, s) , 5.60 (2H, br s) , 7.13-7.22 (1H, m) , 7.29-7.40 (1H, m) , 7.63-7.75 (1H, m) , 7.80-7.95 (2H, m) , 7.98-8.05 (1H, m) , 8.60-8.67 (1H, m) , 8.90-8.98 (1H, m) 。

元素分析値：C₁₆H₁₃N₅として

計算値：C, 69.80 ; H, 4.76 ; N, 25.44。

実測値：C, 69.61 ; H, 4.70 ; N, 25.30。

実施例 1-36 3-メチルー1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ

[3, 4-b] キノリン-4-イルアミン 塩酸塩

3-メチルー1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-4-イルアミン (1.56 g、5.65 mmol) のエタノール (5 mL) 溶液に、4規定塩酸/酢酸エチル溶液 (10 mL) を加え、溶媒を減圧下で濃縮

した。得られた残渣をエタノールから再結晶して、表題化合物（収量 1.41 g、収率 80%）を得た。

融点 268–271°C（エタノールから再結晶）。

NMR（DMSO- d_6 ） δ : 2.85 (3H, s), 7.46–7.52 (1H, m), 7.59–7.67 (1H, m), 7.92–8.04 (2H, m), 8.09–8.18 (1H, m), 8.44 (1H, d, J=8.4Hz), 8.68–8.70 (1H, m), 8.82–8.87 (2H, m), 9.85 (2H, br s)。

元素分析値：C₁₆H₁₃N₅·HCl·1.6H₂Oとして

計算値：C, 56.42; H, 5.09; N, 20.56; Cl, 10.41。

実測値：C, 56.20; H, 5.01; N, 20.60; Cl, 10.39。

実施例 1–37 N-メチル-N-[3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]キノリン-4-イル]アミン 塩酸塩

4-クロロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]キノリン（0.8 g、2.71 mmol）の 40%メチルアミンメタノール（21 mL、0.27 mol）溶液を、ステンレス製封管中 100°C で 4 時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却後、反応溶媒を減圧下で濃縮留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール = 98 : 2）で精製して、オイル状の N-メチル-N-[3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]キノリン-4-イル]アミンを得た。このエタノール（10 mL）溶液に、飽和塩酸/エタノール溶液（10 mL）を加え、溶媒を減圧下で濃縮した。得られた残渣をメタノール/酢酸エチルから再結晶して、表題化合物（収量 0.63 g、収率 64%）を得た。

融点 229–232°C（酢酸エチル/メタノールから再結晶）。

NMR（DMSO- d_6 ） δ : 2.84 (3H, s), 3.57 (3H, s), 7.45–7.62 (2H, m), 7.87–8.00 (2H, m), 8.14 (1H, d, J=7.3Hz, 1.8Hz), 8.34

(1H, d, J=8.1Hz), 8.55–8.71 (1H, m), 8.72–8.82 (1H, m), 10.40 (1H, br s)。

元素分析値：C₁₇H₁₅N₅·1.5HCl·H₂Oとして

計算値：C, 56.40; H, 5.15; N, 19.34。

実測値：C, 56.29; H, 5.10; N, 19.08。

実施例 1-38 N, N-ジメチル-N-[3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン-4-イル]アミン

4-クロロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン (1.00 g、3.39 mmol) を 2 モルジメチルアミンテトラヒドロフラン (5.00 mL、10.0 mmol) 溶液に加え、封管中 100°C で一晩加熱撹拌した。反応液を室温まで冷却後、反応混合物を水に注ぎ、有機物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル〜酢酸エチル:メタノール=9:1) で精製して、表題化合物 (収量 1.00 g、収率 97%) を得た。

融点 98-101°C (酢酸エチル/ヘキサンから再結晶)。

NMR (CDCl₃) δ: 2.89 (3H, s), 3.39 (6H, s), 7.16-7.22 (1H, m), 7.37-7.45 (1H, m), 7.66-7.74 (1H, m), 7.87-7.96 (1H, m), 8.12 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.22 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.64-8.67 (1H, m), 8.94 (1H, d, J=8.4 Hz)。

元素分析値: C₁₈H₁₇N₅として

計算値: C, 71.27; H, 5.65; N, 23.09。

実測値: C, 71.25; H, 5.64; N, 23.02。

実施例 1-39 3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1, 9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン-4-オン

メタンスルホン酸 (120 mL、0.84 mol) に五酸化二リン (24.0 g、0.17 mol) を加えて 100°C に加熱した。同温でこの反応混合物を良く撹拌しながら、2-[[3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]安息香酸 (24.0 g、82 mmol) の粉末を少量づつ加えた。反応混合物を同温度下で 15 分間加熱撹拌した。反応液を室温まで冷却後、反応混合物に氷水を加えた。さらに水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性にした後、有機物をクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水および水で

洗淨した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）で精製した。得られた結晶を酢酸エチル（300 mL）およびメタノール（300 mL）の混合溶媒に加熱溶解させた後、活性炭（2.5 g）を加えて30分間加熱還流した。熱時濾過した後、溶媒を減圧下で濃縮留去した。残渣を酢酸エチルから再結晶して、表題化合物（収量15.1 g、収率67%）を得た。

融点199-200°C（酢酸エチルから再結晶）。

NMR（CDCl₃） δ : 2.77 (3H, s) , 7.19-7.26 (1H, m) , 7.33

(1H, td, J=1.2Hz, 8.0Hz) , 7.44 (1H, d, J=8.0Hz) , 7.61-7.70 (1H, m) , 7.90

(1H, td, J=8.4Hz, 1.6Hz) , 8.02 (1H, d, J=8.4Hz) , 8.46-8.50 (2H, m) , 11.45

(1H, br s) 。

元素分析値：C₁₆H₁₂N₄Oとして

計算値：C, 69.55 ; H, 4.38 ; N, 20.28。

実測値：C, 69.47 ; H, 4.26 ; N, 20.33。

実施例1-40 3-メチルー1-(2-ピリジニル)-1,9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-b]キノリン-4-オン

4-クロロ-3-メチルー1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]キノリン（34.9 g、0.12 mol）のエタノール（500 mL）溶液に、6規定塩酸（50 mL、0.30 mol）を加えて2時間加熱還流した。

反応液を室温まで冷却後、反応溶媒を減圧下で濃縮留去した。残渣に水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性にした後、有機物をクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水および水で洗淨した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=95：5）で精製して、表題化合物（収量25.8 g、収率79%）を得た。

実施例1-41 4-ブトキシ-3-メチルー1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]キノリン

1-ブタノール (5.0 g、68 mmol) のテトラヒドロフラン (15 mL) 溶液を氷冷し、水素化ナトリウム (油性、含量60%、0.41 g、17 mmol) を加えて室温で15分間攪拌した。4-クロロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン (1.0 g、3.39 mmol) を氷冷下で加えて室温でさらに1時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、反応溶媒を減圧下で濃縮留去した。反応混合物に氷水を加えて、希塩酸で中和した後、有機物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水および水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製することにより、表題化合物 (収量0.29 g、収率26%) を得た。

融点 59-61°C (石油エーテル/ヘキサンから再結晶)。

NMR (CDCl₃) δ : 1.06 (3H, t, J=7.3Hz), 1.56-1.75 (2H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 2.91 (3H, s), 4.37 (2H, t, J=6.6Hz), 7.16-7.26 (1H, m), 7.43-7.54 (1H, m), 7.72-7.84 (1H, m), 7.88-7.98 (1H, m), 8.15 (1H, d, J=8.4Hz), 8.31 (1H, d, J=8.4Hz), 8.64-8.70 (1H, m), 8.92 (1H, d, J=8.4Hz)。

実施例 1-42 3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1, 9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-4-チオン

3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1, 9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-4-オン (13.94 g、50.5 mmol) とローソン試薬 (12.5 g、30.9 mmol) のトルエン (750 mL) 溶液を1時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、析出した粗結晶を濾取した。これを酢酸エチルから再結晶して、表題化合物 (収量13.11 g、収率89%) を得た。

融点 252-253°C (酢酸エチルから再結晶)。

NMR (CDCl₃) δ : 2.96 (3H, s), 7.23-7.28 (1H, m), 7.37-7.50 (2H, m), 7.65-7.73 (1H, m), 7.88-7.97 (1H, m), 8.05 (1H, d, J=7.6Hz), 8.51 (1H, d, J=4.2Hz), 9.08 (1H, d, J=8.6Hz), 12.01 (1H, br s)。

元素分析値： $C_{16}H_{12}N_4S$ として

計算値：C, 65.73 ; H, 4.14 ; N, 19.16。

実測値：C, 65.53 ; H, 4.10 ; N, 19.04。

- 5 実施例 1-43 4-クロロ-3, 5-ジメチル-1-(2-ピリジニル)
-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン
- 2-アミノ-6-メチル安息香酸 (20 g、0.132 mol) のアセトン
(100 mL) 溶液に、ジケテン (15.3 mL、0.198 mol) を室温下
で滴下して一晩室温で攪拌した。反応溶媒および過剰のジケテンを減圧下で濃縮
10 留去して、残渣に四塩化炭素 (80 mL) を注ぎ、さらに無水酢酸 (27 g、0.
265 mol) を加えて3時間加熱還流した。反応溶媒および過剰の無水酢酸を
減圧下で濃縮留去して生じた粉末を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄すること
により、粗5-メチル-2-(2-オキソプロピル)-4H-3, 1-ベンズオキ
15 サジン-4-オン (収量13.75 g、収率48%) を得た。本品 (12.99
g、0.06 mol) および2-ヒドラジノピリジン (7.18 g、0.066
mol) のエタノール (100 mL) 溶液を1時間加熱還流した。反応液を室温
まで冷却後、反応溶媒を減圧下で濃縮留去した。残渣のオキシ塩化リン (45.
8 g、0.3 mol) 溶液を100°Cで1時間加熱攪拌した。反応液を室温まで
20 冷却後、反応溶媒を減圧下で濃縮留去して、残渣を氷水に注いだ。水酸化ナトリ
ウム溶液を加えて塩基性にした後、有機物をクロロホルムで抽出した。抽出液を
飽和食塩水および水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶
媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチ
ル：メタノール=98：2) で精製して、表題化合物 (収量4.4 g、収率2
4%) を得た。
- 25 融点167-169°C (酢酸エチル/メタノールから再結晶)。
NMR ($CDCl_3$) δ : 2.98 (3H, s) , 3.08 (3H, s) , 7.18-7.33 (2H, m) ,
7.60 (1H, q, J=7.1Hz) , 7.87-7.97 (1H, m) , 8.01 (1H, d, J=8.1Hz) , 8.64-8.70
(1H, m) , 8.83 (1H, d, J=8.4Hz) 。
元素分析値： $C_{17}H_{13}ClN_4$ として

計算値：C, 66.13 ; H, 4.24 ; N, 18.15 ; C 1, 11.48。

実測値：C, 66.18 ; H, 4.22 ; N, 18.17 ; C 1, 11.54。

実施例 1-44 3, 5-ジメチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラ
5 ズロ [3, 4-b] キノリン-4-イルアミン

実施例 1-35 と同様の方法により、4-クロロ-3, 5-ジメチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラズロ [3, 4-b] キノリンおよびアジ化ナトリウムから表題化合物を得た (収率 58%)。

融点 252-255°C (メタノールから再結晶)。

10 NMR (DMSO-d₆) δ : 2.82 (3H, s) , 2.99 (3H, s) , 6.73 (2H, br s) ,
7.04 (1H, d, J=6.2Hz) , 7.22-7.31 (1H, m) , 7.47 (1H, t, J=7.3Hz) , 7.63
(1H, d, J=8.8Hz) , 7.93-8.07 (1H, m) , 8.50-8.56 (1H, m) , 8.71
(1H, d, J=8.4Hz) 。

元素分析値：C₁₇H₁₅N₅として

15 計算値：C, 70.57 ; H, 5.23 ; N, 24.21。

実測値：C, 70.79 ; H, 5.17 ; N, 23.81。

実施例 1-45 3, 5-ジメチル-1-(2-ピリジニル)-1, 9-ジ
ヒドロ-4H-ピラズロ [3, 4-b] キノリン-4-オン

20 4-クロロ-3, 5-ジメチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラズロ
[3, 4-b] キノリン (1.65 g、5.34 mmol) 、ヨウ化ナトリウム
(0.96 g、6.41 mmol) および濃塩酸 (1 mL) のジメチルスルホキ
シド (20 mL) 溶液を 100°C で 2 時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却
後、残渣を水に注いだ。水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性にした後、有機
25 物を 10% メタノール/クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水および水
で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得ら
れた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 9
0 : 10) で精製して、表題化合物 (収量 1.13 g、収率 73%) を得た。

融点 183-186°C (酢酸エチルから再結晶)。

NMR (CDCl₃) δ : 2.73 (3H, s) , 2.99 (3H, s) , 7.01 (1H, d, J=7.3Hz) ,
7.15-7.28 (2H, m) , 7.44 (1H, t, J=7.9Hz) , 7.82-8.02 (2H, m) , 8.43-8.49
(1H, m) , 11.18 (1H, br s) 。

元素分析値 : C₁₇H₁₄N₄Oとして

5 計算値 : C, 70.33 ; H, 4.86 ; N, 19.36。

実測値 : C, 70.46 ; H, 4.87 ; N, 19.27。

実施例 1-46 3, 8-ジメチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラ
ゾロ [3, 4-b] キノリン-4-イルアミン 塩酸塩

10 実施例 1-36 と同様の方法により、3, 8-ジメチル-1-(2-ピリジニ
ル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-4-イルアミンから表題化合物
を得た (収率 57%) 。

融点 283-286℃ (エタノールから再結晶) 。

15 NMR (DMSO-d₆) δ : 2.59 (3H, s) , 2.77 (3H, s) , 3.36 (2H, br s) ,
7.30-7.55 (2H, m) , 7.62-7.82 (1H, m) , 8.00-8.20 (2H, m) , 8.50-8.70
(2H, m) 。

元素分析値 : C₁₇H₁₅N₅ · HCl · 0.5H₂Oとして

計算値 : C, 60.99 ; H, 5.12 ; N, 20.92 ; Cl, 10.59。

実測値 : C, 61.38 ; H, 4.96 ; N, 20.71 ; Cl, 10.64。

20

実施例 1-47 3, 8-ジメチル-1-(2-ピリジニル)-1, 9-ジ
ヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-4-オン

実施例 1-40 と同様の方法により、4-クロロ-3, 8-ジメチル-1-
(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリンから表題化合物を
25 得た (収率 72%) 。

融点 241-243℃ (エタノールから再結晶) 。

NMR (CDCl₃) δ : 2.57 (3H, s) , 2.75 (3H, s) , 7.17-7.30 (2H, m) ,
7.49 (1H, d, J=7.3Hz) , 7.84-7.92 (1H, m) , 8.00 (1H, d, J=8.4Hz) , 8.32
(1H, d, J=7.3Hz) , 8.46 (1H, d, J=4.0Hz) , 11.59 (1H, br s) 。

元素分析値：C₁₇H₁₄N₄Oとして

計算値：C, 70.33 ; H, 4.86 ; N, 19.36。

実測値：C, 70.25 ; H, 4.65 ; N, 19.21。

5 実施例 1-48 8-メトキシ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-4-イルアミン 塩酸塩

実施例 1-35 および 1-36 と同様の方法により、4-クロロ-8-メトキシ-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリンおよびアジ化ナトリウムから表題化合物を得た (収率 65%)。

10 融点 248-251°C (エタノールから再結晶)。

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.73 (3H, s), 4.10 (3H, s), 7.53-7.60

(3H, m), 7.85 (1H, d, J=8.4Hz), 8.03-8.20 (2H, m), 8.53 (1H, br d, J=5.1Hz), hidden (2H)。

元素分析値：C₁₇H₁₅N₅O · HCl · 1.5H₂Oとして

15 計算値：C, 55.36 ; H, 5.19 ; N, 18.99 ; Cl, 9.61。

実測値：C, 55.32 ; H, 4.95 ; N, 18.86 ; Cl, 9.54。

実施例 1-49 6, 7-ジメトキシ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1, 9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-4-オン

20 実施例 1-39 と同様の方法により、4, 5-ジメトキシ-2-[[3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル] アミノ] 安息香酸から表題化合物を得た (収率 35%)。

融点 238-239°C (酢酸エチル/メタノールから再結晶)。

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.60 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.93 (3H, s),

25 7.35-7.42 (1H, m), 7.56 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.88 (1H, d, J=8.4Hz),

8.05 (1H, ddd, J=8.4Hz, 7.4Hz, 1.8Hz), 8.59-8.61 (1H, m), 11.78 (1H, br s)。

元素分析値：C₁₈H₁₆N₄O₃ · H₂Oとして

計算値：C, 61.01 ; H, 5.12 ; N, 15.81。

実測値：C, 60.81 ; H, 5.12 ; N, 15.86。

実施例 1-50 3-メチル-6-(メチルスルファニル)-1-(2-ピリジニル)-1,9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-b]キノリン-4-オン

- 5 実施例 1-39 と同様の方法により、6-(メチルスルファニル)-2-[[3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]安息香酸から表題化合物を得た(収率 50%)。

融点 182-185°C (メタノール/酢酸エチルから再結晶)。

- 10 NMR (CDCl₃) δ : 2.58 (3H, s), 2.74 (3H, s), 7.17-7.25 (1H, m), 7.35 (1H, d, J=8.8Hz), 7.54 (1H, dd, J=2.2Hz, 8.8Hz), 7.83-7.93 (1H, m), 7.99 (1H, d, J=8.8Hz), 8.27 (1H, d, J=2.2Hz), 8.43-8.49 (1H, m), 11.42 (1H, br s)。

元素分析値: C₁₇H₁₄N₄O₂S として

計算値: C, 63.33; H, 4.38; N, 17.38。

- 15 実測値: C, 62.92; H, 4.38; N, 17.09。

実施例 1-51 6-クロロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1,9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-b]キノリン-4-オン

- 20 実施例 1-40 と同様の方法により、4,6-ジクロロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]キノリンから表題化合物を得た(収率 84%)。

融点 254-255°C (エタノールから再結晶)。

- 25 NMR (DMSO-d₆) δ : 2.59 (3H, s), 7.37-7.44 (1H, m), 7.74 (1H, dd, J=2.6Hz, 9.2Hz), 7.88 (1H, d, J=8.4Hz), 8.02-8.13 (3H, m), 8.59-8.61 (1H, m), 12.05 (1H, br s)。

元素分析値: C₁₆H₁₁ClN₄O として

計算値: C, 61.84; H, 3.57; N, 18.03; Cl, 11.41。

実測値: C, 61.80; H, 3.61; N, 18.16; Cl, 11.36。

実施例 1-52 4-クロロ-6-フルオロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン

参考例 1-11 および実施例 1-34 と同様の方法により、5-フルオロ-2-ヨード安息香酸および 3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イルアミンから表題化合物を得た (収率 57%)。

融点 185-187°C (酢酸エチルから再結晶)。

NMR (DMSO-d₆) δ : 3.00 (3H, s), 7.21-7.28 (1H, m), 7.62

(1H, ddd, J=3.0Hz, 5.4Hz, 9.4Hz), 7.89-7.99 (2H, m), 8.19

(1H, dd, J=5.4Hz, 9.4Hz), 8.69 (1H, d, J=3.6Hz), 8.77 (1H, d, J=8.2Hz)。

元素分析値 : C₁₆H₁₀ClFN₄O として

計算値 : C, 61.45; H, 3.22; N, 17.92; Cl, 11.34; F, 6.08。

実測値 : C, 61.60; H, 3.10; N, 17.62; Cl, 11.22; F, 5.80。

実施例 1-53 6-フルオロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1,9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン-4-オン

実施例 1-40 と同様の方法により、4-クロロ-6-フルオロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリンから表題化合物を得た (収率 51%)。

融点 278-280°C (エタノール/テトラヒドロフランから再結晶)。

NMR (CDCl₃) δ : 2.75 (3H, s), 7.16-7.27 (1H, m), 7.33-7.48

(2H, m), 7.87-8.14 (3H, m), 8.48 (1H, d, J=5.2Hz), 11.51 (1H, s)。

元素分析値 : C₁₆H₁₁FN₄O として

計算値 : C, 65.30; H, 3.77; N, 19.04; F, 6.46。

実測値 : C, 65.32; H, 3.83; N, 18.99; F, 6.17。

実施例 1-54 3-メチル-1-(5-メチル-2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン-4-イルアミン

実施例 1-35 と同様の方法により、4-クロロ-3-メチル-1-(5-メチル-2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリンおよびアジ化

ナトリウムから表題化合物を得た (収率 52%)。

融点 229–232°C (酢酸エチル/メタノールから再結晶)。

NMR (CDCl₃) δ : 2.38 (3H, s), 2.87 (3H, s), 5.60 (2H, br s),
7.25–7.38 (1H, m), 7.62–7.74 (2H, m), 7.84 (1H, d, J=8.8Hz), 8.00

5 (1H, d, J=8.8Hz), 8.44 (1H, s), 8.75 (1H, d, J=8.4Hz)。

元素分析値: C₁₇H₁₅N₅として

計算値: C, 70.57; H, 5.23; N, 24.21。

実測値: C, 70.37; H, 5.51; N, 23.97。

10 実施例 1–55 3–メチルー1–(5–メチルー2–ピリジニル)–1,
9–ジヒドロ–4H–ピラゾロ [3, 4–b] キノリン–4–オン 塩酸塩

実施例 1–40と同様の方法により、4–クロロ–3–メチルー1–(5–メ
チルー2–ピリジニル)–1H–ピラゾロ [3, 4–b] キノリンから表題化合
物を得た (収率 51%)。

15 融点 227–229°C (エタノールから再結晶)。

NMR (DMSO–d₆) δ : 2.38 (3H, s), 2.61 (3H, s), 7.33

(1H, t, J=7.5Hz), 7.66–7.92 (3H, m), 8.03 (1H, d, J=8.4Hz), 8.22

(1H, d, J=7.0Hz), 8.43 (1H, s), 11.85 (1H, s)。

元素分析値: C₁₇H₁₄N₄·HCl·0.5H₂Oとして

20 計算値: C, 60.81; H, 4.80; N, 16.68。

実測値: C, 60.65; H, 5.25; N, 16.66。

実施例 1–56 4–クロロ–3–メチルー1–(3–メチルー2–ピリジ
ニル)–1H–ピラゾロ [3, 4–b] キノリン

25 参考例 1–10および実施例 1–34と同様の方法により、2–(2–オキシ
プロピル)–4H–3, 1–ベンズオキサジン–4–オンおよび2–ヒドラジノ
–3–メチルピリジンから表題化合物を得た (収率 21%)。

融点 160–161°C (酢酸エチル/ヘキサンから再結晶)。

NMR (CDCl₃) δ : 2.37 (3H, s), 2.98 (3H, s), 7.37

(1H, dd, J=4.8Hz, 7.6Hz) , 7.52-7.60 (1H, m) , 7.72-7.83 (2H, m) , 8.05
(1H, td, J=0.8Hz, 8.8Hz), 8.39-8.44 (1H, m) , 8.54-8.57 (1H, m) 。

元素分析値：C₁₇H₁₃ClN₄として

計算値：C, 66.13 ; H, 4.24 ; N, 18.15 ; Cl, 11.48。

5 実測値：C, 66.13 ; H, 4.28 ; N, 18.12 ; Cl, 11.51。

実施例 1-57 4-クロロ-3, 5-ジメチル-1-(6-エトキシ-2-
ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン

10 実施例 1-43 と同様の方法により、2-アミノ-6-メチル安息香酸および
2-クロロ-6-エトキシピリジンから調製した6-エトキシ-2-ヒドラジノ
ピリジンから表題化合物を得た (収率 32%) 。

融点 146-148℃ (酢酸エチルから再結晶) 。

15 NMR (CDCl₃) δ : 1.48 (3H, t, J=7.0Hz) , 2.96 (3H, s) , 3.13 (3H, s) ,
4.57 (2H, q, J=7.0Hz) , 6.69 (1H, d, J=8.1Hz) , 7.31 (1H, d, J=7.0Hz) , 7.63
(1H, t, J=7.0Hz) , 7.78 (1H, t, J=7.7Hz) , 7.96 (1H, d, J=7.7Hz) , 8.12
(1H, d, J=8.1Hz) 。

元素分析値：C₁₉H₁₇ClN₄Oとして

計算値：C, 64.68 ; H, 4.86 ; N, 15.88。

実測値：C, 64.62 ; H, 4.81 ; N, 16.10。

20

実施例 1-58 4-クロロ-3, 8-ジメチル-1-(6-メトキシ-2-
ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン

8-メチル-2-(2-オキソプロピル)-4H-3, 1-ベンズオキサジン
-4-オンおよび2-クロロ-6-メトキシピリジンから参考例 1-9 と同様の
25 方法により調製した2-ヒドラジノ-6-メトキシピリジンを用いて、参考例 1
-10 および実施例 1-34 と同様の方法により表題化合物を得た (収率 7
5%) 。

融点 148-151℃ (クロロホルム/ヘキサンから再結晶) 。

NMR (CDCl₃) δ : 2.87 (3H, s) , 2.97 (3H, s) , 4.15 (3H, s) , 6.69

(1H, d, J=8.1Hz) , 7.47 (1H, dd, J=6.8Hz, 8.6Hz) , 7.64-7.71 (1H, m) , 7.80 (1H, t, J=8.1Hz) , 8.20-8.30 (2H, m) 。

元素分析値 : $C_{18}H_{15}ClN_4O$ として

計算値 : C, 63.81 ; H, 4.46 ; N, 16.54。

5 実測値 : C, 63.87 ; H, 4.44 ; N, 16.46。

実施例 1-59 3, 8-ジメチルー 1-(6-メトキシ-2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-4-イルアミン

10 実施例 1-35 と同様の方法により、4-クロロ-3, 8-ジメチルー 1-(6-メトキシ-2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリンおよびアジ化ナトリウムから表題化合物を得た (収率 46%) 。

融点 134-137°C (酢酸エチル/ヘキサンから再結晶) 。

NMR (CDCl₃) δ : 2.80 (3H, s) , 2.86 (3H, s) , 4.13 (3H, s) , 5.50 (2H, br s) , 6.63 (1H, d, J=8.1Hz) , 7.20-7.30 (1H, m) , 7.56 (1H, d, J=6.6Hz) , 7.70 (1H, d, J=6.6Hz) , 7.78 (1H, t, J=8.1Hz) , 8.44 (1H, d, J=7.7Hz) 。

15 元素分析値 : $C_{18}H_{17}N_5O \cdot H_2O$ として

計算値 : C, 64.08 ; H, 5.68 ; N, 20.76。

実測値 : C, 64.17 ; H, 5.43 ; N, 20.36。

20

実施例 1-60 3, 8-ジメチルー 1-(6-エトキシ-2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-4-イルアミン

25 実施例 1-35 と同様の方法により、4-クロロ-3, 8-ジメチルー 1-(6-エトキシ-2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリンおよびアジ化ナトリウムから表題化合物を得た (収率 82%) 。

融点 184-187°C (クロロホルムから再結晶) 。

NMR (CDCl₃) δ : 1.45 (3H, t, J=7.0Hz) , 2.81 (3H, s) , 2.87 (3H, s) , 4.56 (2H, q, J=7.0Hz) , 5.47 (2H, br s) , 6.61 (1H, d, J=8.0Hz) , 7.25 (1H, q, J=7.0Hz) , 7.57 (1H, d, J=7.0Hz) , 7.70 (1H, d, J=8.0Hz) , 7.79

(1H, t, J=8.0Hz) , 8.43 (1H, d, J=8.0Hz) 。

元素分析値 : $C_{19}H_{19}N_5O$ として

計算値 : C, 68.45 ; H, 5.74 ; N, 21.01。

実測値 : C, 68.33 ; H, 6.00 ; N, 20.95。

5

実施例 1-61 3, 8-ジメチル-1-(6-エトキシ-2-ピリジニル)-1, 9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-4-オン

実施例 1-40 と同様の方法により、4-クロロ-3, 8-ジメチル-1-(6-エトキシ-2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリンから表題化合物を得た (収率 73%) 。

10

融点 239-241℃ (クロロホルムから再結晶) 。

NMR ($CDCl_3$) δ : 1.51 (3H, t, J=7.0Hz) , 2.52 (3H, s) , 2.72 (3H, s) , 4.40 (2H, q, J=7.0Hz) , 6.60 (1H, dd, J=0.74Hz, 8.1Hz) , 7.18 (1H, t, J=8.1Hz) , 7.40-7.48 (1H, m) , 7.53 (1H, dd, J=0.74Hz, 8.1Hz) , 7.73 (1H, t, J=8.1Hz) , 8.30 (1H, d, J=7.3Hz) , 10.9 (1H, br s) 。

15

元素分析値 : $C_{19}H_{18}N_4O_2$ として

計算値 : C, 68.25 ; H, 5.43 ; N, 16.76。

実測値 : C, 68.08 ; H, 5.59 ; N, 16.60。

20

実施例 1-62 3, 8-ジメチル-1-(3-メチル-2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-4-イルアミン

実施例 1-35 と同様の方法により、4-クロロ-3, 8-ジメチル-1-(3-メチル-2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリンおよびアジ化ナトリウムから表題化合物を得た (収率 68%) 。

25

融点 199-202℃ (酢酸エチルから再結晶) 。

NMR ($CDCl_3$) δ : 2.43 (3H, s) , 2.61 (3H, s) , 2.76 (3H, s) , 5.51 (2H, br s) , 7.16 (1H, t, J=7.7Hz) , 7.30 (1H, dd, J=4.8Hz, 7.7Hz) , 7.48 (1H, d, J=6.6Hz) , 7.67 (1H, d, J=8.1Hz) 7.76 (1H, d, J=7.7Hz) , 8.52 (1H, dd, J=1.5Hz, 4.8Hz) 。

元素分析値： $C_{18}H_{17}N_5$ として

計算値：C, 71.27 ; H, 5.65 ; N, 23.09。

実測値：C, 71.23 ; H, 5.60 ; N, 22.87。

5 実施例 1-63 3-メチルー1-(3-ピリジニル)-1H-ピラゾロ
[3, 4-b]キノリン-4-イルアミン 2塩酸塩

実施例 1-35および1-36と同様の方法により、4-クロロ-3-メチルー1-(3-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリンおよびアジ化ナトリウムから表題化合物を得た(収率72%)。

10 融点234-237°C(メタノールから再結晶)。

NMR(DMSO- d_6) δ : 2.83 (3H, s), 7.53 (1H, t, J=8.1Hz), 7.83-8.05 (3H, m), 8.58-8.85 (3H, m), 9.00 (2H, br s), 9.32 (1H, br s)。

元素分析値： $C_{16}H_{13}N_5 \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$ として

計算値：C, 50.01 ; H, 4.98 ; N, 18.23 ; Cl, 18.45。

15 実測値：C, 49.98 ; H, 5.05 ; N, 18.18 ; Cl, 18.27。

実施例 1-64 3-メチルー1-(3-ピリジニル)-1, 9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン-4-オン

20 実施例 1-40と同様の方法により、4-クロロ-3-メチルー1-(3-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリンから表題化合物を得た(収率37%)。

融点282-283°C(エタノールから再結晶)。

NMR(DMSO- d_6) δ : 2.60 (3H, s), 7.26-7.34 (1H, m), 7.66-7.72

(3H, m), 8.15 (1H, ddd, J=1.4Hz, 2.6Hz, 8.2Hz), 8.22 (1H, d, J=8.2Hz), 8.73

25 (1H, dd, J=1.4Hz, 4.6Hz), 8.96 (1H, d, J=2.6Hz), 11.93 (1H, br s)。

元素分析値： $C_{16}H_{12}N_4O \cdot 0.5H_2O$ として

計算値：C, 67.36 ; H, 4.59 ; N, 19.64。

実測値：C, 67.50 ; H, 4.83 ; N, 19.61。

実施例 1-65 3-メチル-1-(2-ピリミジニル)-1H-ピラゾロ
[3, 4-b]キノリン-4-イルアミン 塩酸塩

実施例 1-35 および 1-36 と同様の方法により、4-クロロ-3-メチル
-1-(2-ピリミジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリンおよびア
ジ化ナトリウムから表題化合物を得た (収率 53%)。

融点 287-290°C (メタノールから再結晶)。

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.84 (3H, s), 7.50-7.63 (2H, m), 7.87-7.98
(1H, m), 8.29 (1H, d, J=8.4Hz), 8.73 (1H, d, J=8.1Hz), 8.92 (2H, br s),
9.00 (2H, d, J=4.8Hz)。

元素分析値 : C₁₅H₁₂N₆ · HCl · 3H₂O として

計算値 : C, 49.12; H, 5.22; N, 22.91。

実測値 : C, 49.53; H, 4.94; N, 22.83。

実施例 1-66 3, 8-ジメチル-1-(2-キノリニル)-1H-ピラ
ゾロ [3, 4-b] キノリン-4-イルアミン

実施例 1-35 と同様の方法により、4-クロロ-3, 8-ジメチル-1-
(2-キノリニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリンおよびアジ化ナト
リウムから表題化合物を得た (収率 42%)。

融点 273-276°C (酢酸エチル/メタノールから再結晶)。

NMR (CDCl₃) δ : 2.84 (3H, s), 2.93 (3H, s), 5.86 (2H, br s),
7.22-7.30 (1H, m), 7.48 (1H, t, J=7.0Hz), 7.58 (1H, d, J=7.0Hz), 7.70

(1H, t, J=1.5Hz, 7.0Hz), 7.83 (2H, d, J=8.1Hz), 8.23 (1H, d, J=8.1Hz), 8.34
(1H, d, J=8.8Hz), 9.46 (1H, d, J=8.8Hz)。

元素分析値 : C₂₁H₁₇N₅ として

計算値 : C, 74.32; H, 5.05; N, 20.63。

実測値 : C, 73.83; H, 4.98; N, 20.31。

実施例 1-67 1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b]
キノリン-4-イルアミン 塩酸塩

実施例 1-35 および 1-36 と同様の方法により、4-クロロ-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリンおよびアジ化ナトリウムから表題化合物を得た(収率 78%)。

融点 312-315°C (メタノールから再結晶)。

5 NMR (DMSO-d₆) δ : 7.47-7.55 (1H, m) , 7.63 (1H, t, J=7.7Hz) , 7.95-8.21 (3H, m) , 8.45 (1H, d, J=8.4Hz) , 8.65-8.75 (2H, m) , 9.11 (1H, s) , 10.2 (2H, br s) 。

元素分析値 : C₁₅H₁₁N₅ · HCl として

計算値 : C, 60.51 ; H, 4.06 ; N, 23.52 ; Cl, 11.91。

10 実測値 : C, 60.61 ; H, 4.06 ; N, 23.30 ; Cl, 11.83。

実施例 1-68 3-メチル-1-(2-ピリジニルメチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン-4-イルアミン

15 実施例 1-35 と同様の方法により、4-クロロ-3-メチル-1-(2-ピリジニルメチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリンから表題化合物を得た(収率 81%)。

融点 262-265°C (エタノールから再結晶)

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.71 (3H, s) , 6.00 (2H, s) , 7.52-7.70 (3H, m) , 7.95-8.01 (2H, m) , 8.10-8.20 (1H, m) , 8.65-8.73 (2H, m) ,
20 hidden (1H) 。

元素分析値 : C₁₇H₁₅N₅ · 2HCl · 0.5H₂O として

計算値 : C, 55.00 ; H, 4.89 ; N, 18.86 ; Cl, 19.10。

実測値 : C, 55.21 ; H, 4.89 ; N, 18.82 ; Cl, 19.21。

25 実施例 1-69 3-メチル-1-(2-ピリジニルメチル)-1, 9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン-4-オン

実施例 1-41 と同様の方法により、4-クロロ-3-メチル-1-(2-ピリジニルメチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリンおよびメタノールから表題化合物を得た(収率 23%)。

融点 269–272°C (酢酸エチル/メタノールから再結晶)

NMR (DMSO- d_6) δ : 2.51 (3H, s) , 5.57 (2H, s) , 7.14 (1H, d, J=8.1Hz) , 7.25–7.38 (2H, m) , 7.55 (1H, d, J=8.1Hz) , 7.65–7.85 (2H, m) , 8.23 (1H, d, J=8.1Hz) , 8.52 (1H, d, J=4.8Hz) 。

- 5 元素分析値 : $C_{17}H_{14}N_4O$ として
 計算値 : C, 70.33 ; H, 4.86 ; N, 19.30。
 実測値 : C, 70.14 ; H, 4.80 ; N, 19.17。

10 実施例 1–70 4–クロロ–3, 8–ジメチル–1–(2–ピリジニル)–1H–ピラゾロ [3, 4–b] キノリン

参考例 1–10 および実施例 1–34 と同様の方法により、8–メチル–2–(2–オキソプロピル)–4H–3, 1–ベンズオキサジンを 4–オンおよび 2–ヒドラジノピリジンから表題化合物を得た (収率 54%) 。

融点 170–172°C (酢酸エチルから再結晶) 。

- 15 NMR (CDCl $_3$) δ : 2.87 (3H, s) , 3.00 (3H, s) , 7.20–7.28 (1H, m) , 7.48 (1H, dd, J=6.9Hz, 8.4Hz) , 7.68 (1H, d, J=6.9Hz) , 7.90–8.00 (1H, m) , 8.21–8.30 (1H, m) , 8.65–8.73 (1H, m) , 9.04 (1H, d, J=8.4Hz) 。

元素分析値 : $C_{17}H_{13}ClN_4$ として

計算値 : C, 66.13 ; H, 4.24 ; N, 18.15 ; Cl, 11.48。

- 20 実測値 : C, 66.00 ; H, 4.08 ; N, 18.02 ; Cl, 11.43。

実施例 1–71 3, 8–ジメチル–1–(2–ピリジニル)–1H–ピラゾロ [3, 4–b] キノリン–4–イルアミン

- 25 実施例 1–35 と同様の方法により、4–クロロ–3, 8–ジメチル–1–(2–ピリジニル)–1H–ピラゾロ [3, 4–b] キノリンおよびアジ化ナトリウムから表題化合物を得た (収率 67%) 。

融点 208–211°C (エタノールから再結晶) 。

NMR (DMSO- d_6) δ : 2.69 (3H, s) , 2.82 (3H, s) , 7.15–7.32 (2H, m) , 7.39 (2H, br s) , 7.56 (1H, d, J=6.6Hz) , 7.95–8.05 (1H, m) , 8.29

(1H, d, J=8.1Hz) , 8.50-8.55 (1H, m) , 8.90-9.10 (1H, m) 。

実施例 1-72 4-クロロ-8-メトキシ-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン

5 参考例 1-10 および実施例 1-34 と同様の方法により、8-メトキシ-2-(2-オキソプロピル)-4H-3, 1-ベンズオキサジーン-4-オンおよび2-ヒドラジノピリジンから表題化合物を得た (収率 23%) 。

融点 167-169°C (酢酸エチルから再結晶) 。

10 NMR (CDCl₃) δ : 3.00 (3H, s) , 4.13 (3H, s) , 7.15 (1H, d, J=7.7Hz) , 7.20-7.28 (1H, m) , 7.52 (1H, t, J=7.7Hz) , 7.91-8.03 (2H, m) , 8.65-8.71 (1H, m) , 8.83 (1H, d, J=7.7Hz) 。

元素分析値 : C₁₇H₁₃ClN₄O として

計算値 : C, 62.87 ; H, 4.03 ; N, 17.25 ; Cl, 10.92。

実測値 : C, 62.88 ; H, 3.96 ; N, 17.16 ; Cl, 10.90。

15

実施例 1-73 4, 6-ジクロロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン

20 参考例 1-10 および実施例 1-34 と同様の方法により、6-クロロ-2-(2-オキソプロピル)-4H-3, 1-ベンズオキサジーン-4-オンおよび2-ヒドラジノピリジンから表題化合物を得た (収率 5%) 。

融点 233-235°C (酢酸エチル/メタノールから再結晶) 。

NMR (CDCl₃) δ : 2.99 (3H, s) , 7.22-7.29 (1H, m) , 7.74 (1H, dd, J=2.6Hz, 9.0Hz) , 7.89-7.98 (1H, m) , 8.12 (1H, d, J=9.0Hz) , 8.37 (1H, d, J=2.2Hz) , 8.67-8.69 (1H, m) , 8.75 (1H, d, J=8.0Hz) 。

25 元素分析値 : C₁₆H₁₀Cl₂N₄ として

計算値 : C, 58.38 ; H, 3.06 ; N, 17.02 ; Cl, 21.54。

実測値 : C, 58.54 ; H, 3.06 ; N, 17.02 ; Cl, 21.48。

実施例 1-74 4-クロロ-3-メチル-1-(5-メチル-2-ピリジ

ニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン

実施例 1-43 と同様の方法により、アントラニル酸および別途 2-ブロモ-5-メチルピリジンから参考例 1-9 と同様の方法により調製した 2-ヒドラジノ-5-メチルピリジンから表題化合物を得た (収率 22%)。

5 融点 197-200°C (酢酸エチル/メタノールから再結晶)。

NMR (CDCl₃) δ : 2.42 (3H, s), 3.00 (3H, s), 7.53-7.64 (1H, m), 7.71-7.87 (2H, m), 8.16 (1H, d, J=8.8Hz), 8.36-8.43 (1H, m), 8.46-8.52 (1H, m), 8.66 (1H, d, J=8.8Hz)。

元素分析値: C₁₇H₁₃ClN₄として

10 計算値: C, 66.13; H, 4.24; N, 18.15。

実測値: C, 66.16; H, 4.30; N, 18.10。

実施例 1-75 4-クロロ-3, 8-ジメチル-1-(6-エトキシ-2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン

15 8-メチル-2-(2-オキソプロピル)-4H-3, 1-ベンズオキサジン-4-オンおよび別途 2-クロロ-6-エトキシピリジンから参考例 1-9 と同様の方法により調製した 6-エトキシ-2-ヒドラジノピリジンを用いて、参考例 1-10 および実施例 1-34 と同様の方法により表題化合物を得た (収率 62%)。

20 融点 151-153°C (酢酸エチルから再結晶)。

NMR (CDCl₃) δ : 1.46 (3H, t, J=7.1Hz), 2.86 (3H, s), 2.96 (3H, s), 4.60 (2H, q, J=7.1Hz), 6.66 (1H, dd, J=0.73Hz, 8.1Hz), 7.46 (1H, q, J=7.0Hz), 7.63-7.70 (1H, m), 7.79 (1H, t, J=8.1Hz), 8.15-8.28 (2H, m)。

元素分析値: C₁₉H₁₇ClN₄Oとして

25 計算値: C, 64.68; H, 4.86; N, 15.88; Cl, 10.05。

実測値: C, 64.54; H, 5.07; N, 15.69; Cl, 10.04。

実施例 1-76 4-クロロ-3, 8-ジメチル-1-(3-メチル-2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン

参考例 1-10 および実施例 1-34 と同様の方法により、8-メチル-2-(2-オキソプロピル)-4H-3, 1-ベンズオキサジン-4-オンおよび2-ヒドラジノ-3-メチルピリジンから表題化合物を得た (収率 57%)。

融点 182-185°C (クロロホルム/メタノールから再結晶)。

5 NMR (CDCl₃) δ : 2.42 (3H, s), 2.70 (3H, s), 2.99 (3H, s), 7.32-7.50 (2H, m), 7.62 (1H, d, J=6.6Hz), 7.77-7.85 (1H, m), 8.26 (1H, d, J=8.8Hz), 8.54 (1H, dd, J=1.5Hz, 4.4Hz)。

元素分析値: C₁₈H₁₅ClN₄として

計算値: C, 66.98; H, 4.68; N, 17.36。

10 実測値: C, 67.10; H, 4.61; N, 17.13。

実施例 1-77 4-クロロ-3-メチル-1-(3-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン

15 実施例 1-34 と同様の方法により、2-[[3-メチル-1-(3-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル] アミノ] 安息香酸から表題化合物を得た (収率 50%)。

融点 144-145°C (酢酸エチルから再結晶)。

20 NMR (CDCl₃) δ : 2.93 (3H, s), 7.46 (1H, dd, J=4.8Hz, 8.2Hz), 7.52-7.60 (1H, m), 7.76-7.84 (1H, m), 8.11 (1H, d, J=8.2Hz), 8.33-8.38 (1H, m), 8.53 (1H, dd, J=1.4Hz, 4.8Hz), 8.81 (1H, ddd, J=1.4Hz, 2.6Hz, 8.4Hz), 9.79-9.80 (1H, m)。

元素分析値: C₁₆H₁₁ClN₄として

計算値: C, 65.20; H, 3.76; N, 19.01; Cl, 12.03。

25 実測値: C, 65.22; H, 3.73; N, 19.13; Cl, 11.91。

実施例 1-78 4-クロロ-3-メチル-1-(2-ピリミジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン

2-(2-オキソプロピル)-4H-3, 1-ベンズオキサジン-4-オンおよび2-ヒドラジノピリミジンを用いて参考例 1-10 および実施例 1-34 と

同様の方法により表題化合物を得た（収率69％）。

融点257－260℃（酢酸エチルから再結晶）。

NMR（CDCl₃） δ ：2.80（3H, s），7.24-7.36（2H, m），7.54-7.73（2H, m），8.43-8.50（1H, m），8.89（2H, dd, J=1.5Hz, 5.1Hz）。

5 元素分析値：C₁₅H₁₀ClN₅として

計算値：C，60.92；H，3.41；N，23.68；Cl，11.99。

実測値：C，60.63；H，3.49；N，23.59；Cl，11.79。

10 実施例1-79 4-クロロ-3，8-ジメチル-1-（2-キノリニル）
-1H-ピラゾロ[3，4-b]キノリン

8-メチル-2-（2-オキソプロピル）-4H-3，1-ベンズオキサジン
-4-オンおよび別途2-クロロキノリンから参考例1-9と同様の方法により
調製した2-ヒドラジノキノリンを用いて、参考例1-10および実施例1-3
4と同様の方法により表題化合物を得た（収率42％）。

15 融点165－168℃（メタノール／クロロホルムから再結晶）。

NMR（CDCl₃） δ ：2.91（3H, s），3.04（3H, s），7.44-7.57（2H, m），
7.65-7.80（2H, m），8.10（1H, br d, J=8.4Hz），8.22-8.30（2H, m），8.38
（1H, d, J=8.8Hz），9.21（1H, d, J=8.8Hz）。

20 実施例1-80 4-クロロ-1-（2-ピリジニル）-1H-ピラゾロ
[3，4-b]キノリン

実施例1-34と同様の方法により、2-[[1-（2-ピリジニル）-1H-
ピラゾール-5-イル]アミノ]安息香酸から表題化合物を得た（収率4
9％）。

25 融点153－156℃（酢酸エチル／メタノールから再結晶）。

NMR（CDCl₃） δ ：7.25-7.33（1H, m），7.58-7.67（1H, m），7.80-7.89
（1H, m），7.93-8.01（1H, m），8.23（1H, m），8.39（1H, m），8.59（1H, s），
8.70（1H, br d, J=5.1Hz），8.78（1H, d, J=8.4Hz）。

元素分析値：C₁₅H₉ClN₄として

計算値 : C, 64.18 ; H, 3.23 ; N, 19.96。

実測値 : C, 64.04 ; H, 3.01 ; N, 19.94。

実施例 1-81 4-クロロ-3-メチル-1-(2-ピリジニルメチル)
-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン

2-(2-オキソプロピル)-4H-3, 1-ベンズオキサジン-4-オンおよび別途2-クロロメチルピリジンから参考例 1-9 と同様の方法により調製した2-ヒドラジノメチルピリジンを用いて、参考例 1-10 および実施例 1-34 と同様の方法により表題化合物を得た (収率 75%)。

融点 113-115°C (酢酸エチルから再結晶)

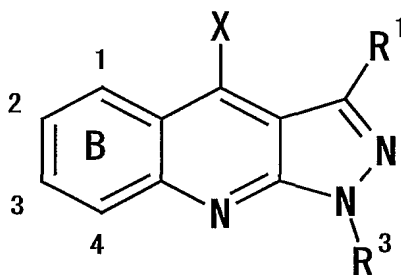
NMR (CDCl₃) δ : 2.89 (3H, s), 5.88 (2H, s), 6.44 (1H, d, J=7.7Hz), 7.12-7.20 (1H, m), 7.46-7.62 (2H, m), 7.70-7.80 (1H, m), 8.06 (1H, d, J=8.8Hz), 8.33-8.40 (1H, m), 8.55-8.61 (1H, m)。

元素分析値 : C₁₇H₁₃ClN₄として

計算値 : C, 66.13 ; H, 4.24 ; N, 18.15 ; Cl, 11.48。

実測値 : C, 66.27 ; H, 4.12 ; N, 18.11 ; Cl, 11.42。

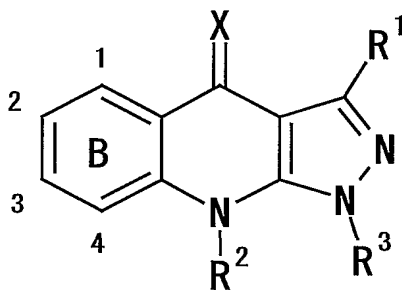
表 3



実施例番号	R ¹	R ³	X	環 B の置換基
1-34	Me	2-Py	Cl	
1-35	Me	2-Py	NH ₂	
1-36	Me	2-Py	NH ₂	
1-37	Me	2-Py	MeNH	
1-38	Me	2-Py	Me ₂ N	
1-41	Me	2-Py	ⁿ BuO	
1-43	Me	2-Py	Cl	1 : Me

1-44	Me	2-Py	NH ₂	1 : Me
1-46	Me	2-Py	NH ₂	4 : Me
1-48	Me	2-Py	NH ₂	4 : Me O
1-52	Me	2-Py	C l	2 : F
1-54	Me	5-Me-2-Py	NH ₂	
1-56	Me	3-Me-2-Py	C l	
1-57	Me	6-EtO-2-Py	C l	1 : Me
1-58	Me	6-MeO-2-Py	C l	4 : Me
1-59	Me	6-MeO-2-Py	NH ₂	4 : Me
1-60	Me	6-EtO-2-Py	NH ₂	4 : Me
1-62	Me	3-Me-2-Py	NH ₂	4 : Me
1-63	Me	3-Py	NH ₂	
1-65	Me	2-Pyrimidinyl	NH ₂	
1-66	Me	2-quinolinyl	NH ₂	4 : Me
1-67	H	2-Py	NH ₂	
1-68	Me	2-Py-CH ₂	NH ₂	
1-70	Me	2-Py	C l	4 : Me
1-71	Me	2-Py	NH ₂	4 : Me
1-72	Me	2-Py	C l	4 : Me O
1-73	Me	2-Py	C l	2 : C l
1-74	Me	5-Me-2-Py	C l	
1-75	Me	6-EtO-2-Py	C l	4 : Me
1-76	Me	3-Me-2-Py	C l	4 : Me
1-77	Me	3-Py	C l	
1-78	Me	2-Pyrimidinyl	C l	
1-79	Me	2-quinolinyl	C l	4 : Me
1-80	H	2-Py	C l	
1-81	Me	2-Py-CH ₂	C l	

表 4



実施例番号	R ¹	R ²	R ³	X	環 B の置換基
1-39	Me	H	2-Py	O	
1-40	Me	H	2-Py	O	
1-42	Me	H	2-Py	S	

122

1-45	Me	H	2-Py	O	1 : Me
1-47	Me	H	2-Py	O	4 : Me
1-49	Me	H	2-Py	O	2, 3 : Me O
1-50	Me	H	2-Py	O	2 : Me S
1-51	Me	H	2-Py	O	2 : Cl
1-53	Me	H	2-Py	O	2 : F
1-55	Me	H	5-Me-2-Py	O	
1-61	Me	H	6-EtO-2-Py	O	4 : Me
1-64	Me	H	3-Py	O	
1-69	Me	H	2-Py-CH ₂	O	

製剤例 1-1

- (1) 実施例 1-1 で得られた化合物 10.0g
- (2) 乳糖 60.0g
- (3) コーンスターチ 35.0g
- (4) ゼラチン 3.0g
- (5) ステアリン酸マグネシウム 2.0g

実施例 1-1 で得られた化合物 10.0g と乳糖 60.0g および コーンスターチ 35.0g の混合物を 10 重量% ゼラチン水溶液 30ml (ゼラチンとして 3.0g) を用い、1mm メッシュの篩を通して顆粒化した後、40℃ で乾燥し再び篩過した。得られた顆粒をステアリン酸マグネシウム 2.0g と混合し、圧縮した。得られた中心錠を、蔗糖、二酸化チタン、タルクおよびアラビアゴムの水懸濁液による糖衣でコーティングした。コーティングが施された錠剤をミツロウで艶出して 1000 錠のコート錠を得た

製剤例 1-2

- (1) 実施例 1-1 で得られた化合物 10.0g
- (2) 乳糖 70.0g
- (3) コーンスターチ 50.0g
- (4) 可溶性デンプン 7.0g
- (5) ステアリン酸マグネシウム 3.0g

実施例 1-1 で得られた化合物 10.0g とステアリン酸マグネシウム 3.0g を可溶性デンプンの水溶液 70ml (可溶性デンプンとして 7.0g) で顆粒化した後、乾燥し、乳糖 70.0g およびコーンスターチ 50.0g と混合した。混合物を圧縮して 1000錠の錠剤を得た。

5

実験例 1-1 卵白アルブミン徐放感作マウスのサイトカイン産生に及ぼす影響

8週齢の BALB/c 雄性マウス (チャールスリバー) の背部に、ovalbumin (OVA; alubumin chicken egg grade III; sigma chemical) 1.0mg を 100 μ l 充填した浸透圧ポンプ (Alza Co., USA) をエーテル麻酔下で埋め込み、徐放的に感作した。ポンプの埋め込みから 11 日後に脾臓を摘出し、非働化牛胎児血清 (10% V/V; Bio Whittaker Inc., USA)、2-メルカプトエタノール (50 μ M)、ゲンタマイシン (20 μ g/ml) を含む RPMI-1640 (Bio Whittaker Inc., USA) 培地により、脾細胞懸濁液を調製した。化合物は体重 1kg 当たり 30mg を 0.4ml のメチルセルロース (MC) に懸濁し、初期感作当日から採血の前日まで 9 日間 (週 5 日間) 反復経口投与した (1 群 n = 10)。脾細胞を 5.0 x 10⁶ /ml に調製した後、400 μ g/ml OVA を 100 μ l/well 添加した 96 穴 U 底プレートに 100 μ l ずつ分注し、37°C、5% 炭酸ガスインキュベーター内で 3 日間培養した。この培養液を 200 x g で 5 分間遠心して、培養上清を採取し、各上清中の IL-4、IL-5 および IFN- γ の産生量を、ELISA 法で測定した [マウス IL-4 Bulk Kit (PerSeptive Biosystems)、マウス IL-5 Bulk Kit (PerSeptive Biosystems)、マウス IFN- γ Bulk Kit (PerSeptive Biosystems)]。その結果を表 5 に示す。

25

表 5

化合物 (実施例番号)	抑制率 (%)		
	IL-4	IL-5	IFN- γ
実施例 1-49	13.9	11.8	-9.0
実施例 1-51	31.9	53.7	-11.2

実施例 1-47	49.9	61.1	31.8
実施例 1-50	45.5	60.2	11.1
実施例 1-61	16.0	26.1	-8.7
実施例 1-64	49.1	39.9	-6.8
実施例 1-69	19.4	50.0	8.3
実施例 1-56	23.7	12.2	12.2
実施例 1-57	43.2	53.9	36.7
実施例 1-36	99.8*	61.5	-130.6*
実施例 1-46	80.4	5.2	-132.4*
実施例 1-48	31.6	16.2	-7.6
実施例 1-44	68.2	3.1	36.3
実施例 1-59	66.5	27.8	-124.0
実施例 1-60	56.7	59.3	23.4
実施例 1-62	19.4	4.8	-13.8
実施例 1-66	27.1	34.3	50.0
実施例 1-65	8.1	16.5	-15.7

**;p<0.05, *;p<0.01 vs コントロール

実験例 1-2 卵白アルブミン感作マウスの抗体産生に及ぼす影響

7週齢のBALB/c雄性マウス（チャールスリバー）に、ovalbumin (OVA ;
 5 alubumin chicken egg gradeⅢ ; sigma chemical) 10 μg/マウスを1mgの
 Aluminium hydroxide hydrate gel suspension (Alum ; LSL Co.LTD.) と共に1
 週間に1回の腹腔内投与を2回行い感作した。初期感作から11日後にエーテル
 麻酔下で眼下採血を行い、血清中のOVA特異的IgE、IgG1（Th2タイ
 プ）およびIgG2a（Th1タイプ）抗体をELISA法を用いて測定した。
 10 化合物は体重1kg当り30mgを0.4mlのメチルセルロース（MC）に懸
 濁し、初期感作当日から採血の前日まで9日間（週5日間）反復経口投与した
 （1群n=8～10）。その結果を表6に示す。

表6

化合物（実施例番号）	抑制率（%）	
	IgE	IgG2a
実施例 1-47	4.9	-17.1
実施例 1-50	22.0	19.5
実施例 1-53	8.0	36.1
実施例 1-55	11.7	13.7
実施例 1-42	24.0	14.3

実施例 1-5 2	4 1. 1*	3 9. 9
実施例 1-5 7	2 3. 6	- 5 5. 1
実施例 1-3 6	6 4. 2**	2 3. 4
実施例 1-6 7	1 0. 5	- 3 0. 7
実施例 1-3 7	2 9. 6	9. 6
実施例 1-3 8	3 6. 1	- 1 2 2. 4
実施例 1-5 4	1 7. 6	- 1 4 7. 7
実施例 1-5 9	6 0. 7*	4 6. 3
実施例 1-6 0	5 4. 9**	4 7. 8
実施例 1-6 3	2 5. 2	- 5. 8
実施例 1-6 8	3 1. 6	3 1. 7
実施例 1-2 9	1 9. 1	- 2 2. 6
実施例 1-1	4 6. 3*	1 7. 8
実施例 1-2	2 9. 2	- 6 7. 9
実施例 1-3	1 9. 0	- 3 9. 5
実施例 1-2 7	2 4. 3	2 7. 1
実施例 1-2 5	3 3. 9	1 6. 5
実施例 1-2 2	1 4. 0	- 2. 1

**; $p < 0.05$, *; $p < 0.01$ vs コントロール

表 6 の結果から、本発明の化合物 (I) は、優れた I g E 抗体産生抑制活性を有することがわかる。

5

参考例 2-1 2-(2-オキソプロピル)-4H-3, 1-ベンズオキサジン-4-オン

アントラニル酸 (290 g、2.1 mol) のアセトン (1000 mL) 溶液に、室温下でジケテン (460 mL、6.0 mol) を滴下した。反応混合物を
 10 室温下で 16 時間攪拌した後、析出した結晶を濾取し、これをアセトンおよびジエチルエーテルで洗浄して風乾した (収量 170 g)。この粗結晶を無水酢酸
 (320 mL、3.4 mol) およびテトラヒドロフラン (1000 mL) の混合溶媒に懸濁し、80℃で 12 時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却後、反応溶媒を減圧下で濃縮留去して析出した粗結晶を濾取した。これをアセトニトリルで
 15 洗浄後風乾して、表題化合物 (収量 244 g、収率 57%) を得た。
 融点 120-122℃ (アセトニトリルから再結晶)。

参考例 2-2 2-ヒドラジノピリジン

ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.)、28 巻、
1394 頁 (1985 年) に記載の方法に準じて製造した。2-クロロピリジン
(200 mL、2.1 mol) およびヒドラジン-水和物 (400 mL、8.2
mol) を 20 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、過剰の抱水ヒドラ
ジンを減圧下で濃縮留去して、残渣を水に注いだ。水酸化ナトリウム溶液を加え
て塩基性にした後、有機物をクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水およ
び水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去して、
表題化合物 (収量 157 g、収率 68%) を得た。本品はこれ以上精製すること
なく次の工程に用いた。

参考例 2-3 2-[[3-メチルー1-(2-ピリジニル)-1H-ピラ
ゾール-5-イル]アミノ]安息香酸

2-(2-オキソプロピル)-4H-3,1-ベンズオキサジン-4-オン
(68.2 g、0.34 mol) および 2-ヒドラジノピリジン (37.1 g、
0.34 mol) のエタノール (500 mL) 溶液を 1 時間加熱還流した。反応
液を室温まで冷却後、析出した粗結晶を濾取した。これをエタノールで洗浄後風
乾して、表題化合物 (収量 50.2 g、収率 51%) を得た。

融点 190-193°C (メタノールから再結晶)。

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.35 (3H, s), 6.15 (1H, s), 6.87-6.97
(1H, m), 7.05-7.15 (1H, m), 7.46-7.56 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=8.4Hz),
7.73-7.82 (1H, m), 7.92 (1H, d, J=8.4Hz), 8.14 (1H, dd, J=1.5Hz, 8.1Hz),
8.45-8.50 (1H, m), 12.25 (1H, br s)。

参考例 2-4 3-メチルー1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-
5-イルアミン

アミノクロトニトリル (82 g、1.0 mol) および 2-ヒドラジノピリ
ジン (120 g、1.1 mol) のエタノール (300 mL) 氷冷溶液に、酢酸
(132 g、2.2 mol) を加えて 3.5 時間加熱還流した。反応液を室温ま

で冷却後、反応溶媒を減圧下で濃縮留去し、残渣に水を加えた。さらに水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性にした後、有機物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水および水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製することにより、表題化合物（収量156.3g、収率90%）を得た。

融点103-104℃（酢酸エチルから再結晶）。

NMR (CDCl₃) δ : 2.25 (3H, s) , 5.37 (1H, s) , 5.92 (2H, br s) , 7.07 (1H, m) , 7.76 (1H, m) , 7.94 (1H, d, J=7.0Hz) , 8.32 (1H, d, J=6.0Hz) 。

参考例2-5 2-[[3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]安息香酸

アルゴン雰囲気下、3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イルアミン（5.23g、30mmol）、オルトヨード安息香酸（8.93g、36mmol）、酢酸銅（II）（0.654g、3.6mmol）および炭酸カリウム（4.98g、36mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド（30mL）溶液を1時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、反応混合物を水に注いだ。酢酸溶液で弱酸性にした後、析出した粗結晶を濾取した。これを水で洗浄後風乾して、表題化合物（収量8.64g、収率98%）を得た。

参考例2-6 6-メチル-2-(2-オキソプロピル)-4H-3,1-ベンズオキサジン-4-オン

参考例2-1と同様の方法により、2-アミノ-5-メチル安息香酸から表題化合物（収率79%）を得た。

融点137-140℃（酢酸エチル／ヘキサンから再結晶）。

元素分析値：C₁₂H₁₁NO₃として

計算値：C, 66.35 ; H, 5.10 ; N, 6.45。

実測値：C, 66.49 ; H, 5.06 ; N, 6.22。

参考例 2-7 5-メチルー 2-〔〔3-メチルー 1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル〕アミノ〕安息香酸

参考例 2-3 と同様の方法により、6-メチルー 2-(2-オキソプロピル)-4H-3, 1-ベンズオキサジン-4-オンおよび 2-ヒドラジノピリジンから表題化合物 (収率 61%) を得た。

融点 229-232°C (エタノールから再結晶)。

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.23 (3H, s), 2.28 (3H, s), 6.16 (1H, s), 7.25-7.38 (2H, m), 7.52 (1H, d, J=8.4Hz), 7.75 (1H, s), 7.84 (1H, dd, J=1.1Hz, 8.4Hz), 7.91-8.02 (1H, m), 8.41-8.47 (1H, m), 12.11 (1H, s), hidden (1H)。

元素分析値: C₁₇H₁₆N₄O₂として

計算値: C, 66.22; H, 5.23; N, 18.17。

実測値: C, 66.06; H, 5.10; N, 18.29。

参考例 2-8 8-メチルー 2-(2-オキソプロピル)-4H-3, 1-ベンズオキサジン-4-オン

参考例 2-1 と同様の方法により、2-アミノ-3-メチル安息香酸から表題化合物 (収率 88%) を得た。

融点 150-152°C (エタノールから再結晶)。

元素分析値: C₁₂H₁₁NO₃として

計算値: C, 66.35; H, 5.10; N, 6.45。

実測値: C, 66.36; H, 5.12; N, 6.38。

参考例 2-9 2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸

テトラヘドロン・レターズ (Tetrahedron Lett.)、37 巻、2767 頁 (1996 年) に記載の方法に準じて製造した。アルゴン雰囲気下、1-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン (25.8 g、143 mmol) およびテトラメチルエチレンジアミン (16.6 g、143 mmol) のテトラヒドロフラン (250 mL) 溶液を -78°C まで冷却し、そこに 1.6 モルブチルリチウム

ヘキサン（89.4 mL、143 mmol）溶液を滴下し、同温で30分間攪拌した。反応液を砕いたドライアイスに注意深く注ぎ、室温まで昇温した。溶媒を減圧下で濃縮した後、残渣を水に注いだ。これをジエチルエーテルで洗浄した後、濃塩酸を加えて酸性にし、有機物をジクロロメタンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を濃縮留去した。得られた残渣をヘキサンから結晶化して、表題化合物（収率20.6 g、64%）を得た。

NMR (CDCl₃) δ : 7.65 (1H, d, J=8.4Hz) , 7.75 (1H, dd, J=2.2Hz, 8.4Hz) , 8.31 (1H, d, J=2.2Hz) , hidden (1H) 。

参考例2-10 2-[[3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]-5-(トリフルオロメチル)安息香酸

アルゴン雰囲気下、3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イルアミン（8.71 g、50.0 mmol）、2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸（12.4 g、55.0 mmol）、酢酸銅（II）（1.00 g、5.50 mmol）および炭酸カリウム（7.60 g、55.0 mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド（50 mL）溶液を1.5時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、反応混合物を水に注いだ。酢酸溶液で弱酸性にした後、析出した粗結晶を濾取した。これを水で洗浄後風乾して、表題化合物（収量17.7 g、収率89%）を得た。

融点228-229°C（酢酸エチルから再結晶）。

NMR (CDCl₃) δ : 2.37 (3H, s) , 6.19 (1H, s) , 7.13 (1H, ddd, J=1.0Hz, 4.8Hz, 7.4Hz) , 7.70-7.85 (3H, m) , 7.93 (1H, d, J=8.4Hz) , 8.39 (1H, d, J=1.8Hz) , 8.45 (1H, ddd, J=0.8Hz, 1.8Hz, 4.8Hz) , 12.46 (1H, br s) , hidden (1H) 。

元素分析値：C₁₇H₁₃F₃N₄O₂として

計算値：C, 56.36 ; H, 3.62 ; N, 15.46。

実測値：C, 56.56 ; H, 3.52 ; N, 15.63。

参考例 2-11 2-ブロモ-5-メトキシ安息香酸

特開昭 63-287756 号に記載の方法に準じて製造した。3-メトキシ安息香酸 (25.0 g、164 mmol) の酢酸 (150 mL) 溶液に、室温下で臭素 (26.5 g、166 mmol) の酢酸 (75 mL) 溶液を滴下し、同温で 8 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、析出した結晶を濾取し水で洗浄後風乾して、表題化合物 (収率 29.5 g、78%) を得た。

NMR (CDCl₃) δ : 3.84 (3H, s), 6.95 (1H, dd, J=3.0Hz, 8.8Hz), 7.53 (1H, d, J=3.0Hz), 7.58 (1H, d, J=8.8Hz), hidden (1H)。

10 参考例 2-12 5-メトキシ-2-[[3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]安息香酸

参考例 2-5 と同様の方法により、2-ブロモ-5-メトキシ安息香酸および 3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イルアミンから表題化合物 (収率 48%) を得た。

15 融点 195-196°C (エタノールから再結晶)。

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.21 (3H, s), 3.77 (3H, s), 6.09 (1H, s), 7.17 (1H, dd, J=3.2Hz, 9.2Hz), 7.29 (1H, ddd, J=1.0Hz, 5.2Hz, 7.4Hz), 7.44 (1H, d, J=3.2Hz), 7.57 (1H, d, J=9.2Hz), 7.83 (1H, d, J=8.4Hz), 7.97 (1H, ddd, J=1.8Hz, 7.4Hz, 8.4Hz), 8.43 (1H, ddd, J=1.0Hz, 1.8Hz, 5.2Hz), 11.95 (1H, br s), hidden (1H)。

元素分析値: C₁₇H₁₆N₄O₃ として

計算値: C, 62.95; H, 4.97; N, 17.27。

実測値: C, 63.10; H, 5.17; N, 17.39。

25 参考例 2-13 8-メトキシ-2-(2-オキソプロピル)-4H-3,1-ベンズオキサジン-4-オン

参考例 2-1 と同様の方法により、2-アミノ-3-メトキシ安息香酸から表題化合物 (収率 92%) を得た。

融点 177-180°C (メタノール/酢酸エチルから再結晶)。

元素分析値： $C_{12}H_{11}NO_4$ として

計算値：C, 61.80 ; H, 4.75 ; N, 6.01。

実測値：C, 61.81 ; H, 4.72 ; N, 6.01。

- 5 参考例 2-14 6, 7-ジメトキシ-2-(2-オキソプロピル)-4H-3, 1-ベンズオキサジン-4-オン

参考例 2-1 と同様の方法により、2-アミノ-4, 5-ジメトキシ安息香酸から表題化合物（収率 65%）を得た。

融点 200-202°C（アセトニトリルから再結晶）。

- 10 元素分析値： $C_{13}H_{13}NO_5$ として

計算値：C, 59.31 ; H, 4.98 ; N, 5.32。

実測値：C, 59.28 ; H, 4.91 ; N, 5.56。

- 15 参考例 2-15 4, 5-ジメトキシ-2-[[3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル] アミノ] 安息香酸

参考例 2-3 と同様の方法により、6, 7-ジメトキシ-2-(2-オキソプロピル)-4H-3, 1-ベンズオキサジン-4-オンおよび 2-ヒドラジノピリジンから表題化合物（収率 64%）を得た。

- 20 NMR (DMSO- d_6) δ : 2.24 (3H, s) , 3.75 (3H, s) , 3.86 (3H, s) ,
6.27 (1H, s) , 7.14 (1H, s) , 7.26-7.33 (1H, m) , 7.41 (1H, s) , 7.83
(1H, d, J=8.0Hz) , 7.97 (1H, dt, J=1.8Hz, 8.4Hz) , 8.41-8.45 (1H, m) ,
hidden (2H) 。

- 25 参考例 2-16 6-(メチルスルファニル)-2-(2-オキソプロピル)-4H-3, 1-ベンズオキサジン-4-オン

参考例 2-1 と同様の方法により、2-アミノ-5-(メチルスルファニル)安息香酸から表題化合物（収率 68%）を得た。

融点 137-140°C（酢酸エチル／ヘキサンから再結晶）。

元素分析値： $C_{12}H_{11}NO_3S$ として

計算値 : C, 57.82 ; H, 4.45 ; N, 5.62。

実測値 : C, 57.80 ; H, 4.61 ; N, 5.48。

参考例 2-17 5-(メチルスルファニル)-2-[[3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]安息香酸

参考例 2-3 と同様の方法により、6-(メチルスルファニル)-2-(2-オキソプロピル)-4H-3, 1-ベンズオキサジン-4-オンおよび 2-ヒドラジノピリジンから表題化合物 (収率 67%) を得た。

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.24 (3H, s), 2.47 (3H, s), 6.21 (1H, s), 7.31 (1H, ddd, J=1.0Hz, 4.8Hz, 7.4Hz), 7.48 (1H, dd, J=2.2Hz, 8.8Hz), 7.60 (1H, d, J=8.8Hz), 7.81-7.86 (2H, m), 7.98 (1H, ddd, J=1.8Hz, 7.4Hz, 8.4Hz), 8.44 (1H, ddd, J=0.8Hz, 1.8Hz, 4.8Hz), 12.18 (1H, s), hidden (1H)。

参考例 2-18 2-[[3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]-5-ニトロ安息香酸

参考例 2-5 と同様の方法により、2-ブロモ-5-ニトロ安息香酸および 3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イルアミンから表題化合物 (収率 96%) を得た。

融点 270℃。

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.28 (3H, s), 6.42 (1H, s), 7.32 (1H, ddd, J=0.8Hz, 4.8Hz, 7.4Hz), 7.63 (1H, d, J=9.4Hz), 7.81 (1H, d, J=8.4Hz), 7.94-8.03 (1H, m), 8.22 (1H, dd, J=2.8Hz, 9.4Hz), 8.46-8.49 (1H, m), 8.78 (1H, d, J=2.8Hz), 13.20 (1H, br s), hidden (1H)。

元素分析値 : C₁₆H₁₃N₅O₄ · 0.75H₂O として

計算値 : C, 54.47 ; H, 4.14 ; N, 19.85。

実測値 : C, 54.49 ; H, 3.77 ; N, 19.79。

参考例 2-19 2-[[3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]-4-ニトロ安息香酸

参考例 2-5 と同様の方法により、2-クロロ-4-ニトロ安息香酸および 3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イルアミンから表題化合物 (収率 86%) を得た。

融点 270-271°C。

- 5 NMR (DMSO-d₆) δ : 2.28 (3H, s) , 6.35 (1H, s) , 7.30-7.35 (1H, m) , 7.66 (1H, dd, J=1.8Hz, 8.4Hz) , 7.84 (1H, d, J=8.4Hz) , 7.95-8.04 (1H, m) , 8.17 (1H, d, J=8.4Hz) , 8.28 (1H, d, J=1.8Hz) , 8.42-8.46 (1H, m) , 13.20 (1H, br s) , hidden (1H) 。

元素分析値 : C₁₆H₁₃N₅O₄ · 0.25H₂O として

- 10 計算値 : C, 55.90 ; H, 3.96 ; N, 20.37。

実測値 : C, 55.88 ; H, 4.00 ; N, 20.23。

参考例 2-20 メチル 4-オキソ-2-(2-オキソプロピル)-4H-3, 1-ベンズオキサジン-5-カルボキシレート

- 15 2-メトキシカルボニル-6-ニトロ安息香酸 (22.5g、0.1mol) のメタノール (100mL) 溶液に 10%パラジウム炭素 (2.0g、50%含水品) を加え、混合物を室温で水素雰囲気下 1 時間攪拌した。反応液を濾過して触媒を除去した後、濾液を減圧下で濃縮し、得られた残渣のアセトン (100mL) 溶液に、室温下でジケテン (23mL、0.30mol) を滴下した。反応
- 20 混合物を室温下で 16 時間攪拌した後、反応溶媒を減圧下で濃縮留去して析出した粗結晶を濾取し、これをアセトンおよびジエチルエーテルで洗浄して風乾した (収量 15.4g)。この粗結晶を無水酢酸 (10.4mL、0.11mol) およびテトラヒドロフラン (60mL) の混合溶媒に懸濁し、12 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、反応溶媒を減圧下で濃縮留去して析出した粗結
- 25 晶を濾取した。これをジエチルエーテルで洗浄後風乾して、表題化合物 (収量 8.03g、収率 31%) を得た。

NMR (CDCl₃) δ : 2.14 (2.25H, s) , 2.35 (0.75H, s) , 3.84 (0.5H, s) , 3.98 (2.25H, s) , 4.00 (0.75H, s) , 5.26 (0.75H, s) , 7.32 (0.75H, dd, J=1.0Hz, 7.4Hz) , 7.40 (0.75H, dd, J=1.0Hz, 8.0Hz) , 7.53

(0.25H, dd, J=1.0Hz, 7.4Hz) , 7.66 (0.25H, dd, J=1.0Hz, 8.0Hz) , 7.69-7.88 (1H, m) 。

参考例 2-21 2-クロロ-6-ヨード安息香酸

5 コレクション・チェコスロバキアン・ケミカル・コミュニケーション

(Collection Czechoslov. Chem. Commun.)、40巻、719頁(1975年)に記載の方法に準じて製造した。2-アミノ-6-クロロ安息香酸(10.0g、58.3mmol)および濃塩酸(50mL)を氷冷し、亜硝酸ナトリウム(4.42g、64.1mmol)の水(10mL)溶液を滴下した。さらに同温でヨウ化カリウム(14.5g、87.5mmol)および濃硫酸(4mL)の水(30mL)溶液を加え、反応液を100℃に昇温し2時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却後、反応混合物をチオ硫酸ナトリウム水溶液に注ぎ、有機物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水および水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を濃縮留去して析出した粗結晶を濾取した。これをヘキサン/ジエチルエーテルで洗浄後風乾して、表題化合物(収率12.1g、73%)を得た。

15 NMR (CDCl₃) δ : 7.20 (1H, dd, J=2.6Hz, 8.8Hz) , 7.97 (1H, d, J=8.8Hz) , 7.99 (1H, d, J=2.6Hz) , hidden (1H) 。

20 参考例 2-22 6-クロロ-2-[[3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]安息香酸

参考例 2-5 と同様の方法により、2-クロロ-6-ヨード安息香酸および3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イルアミンから表題化合物(収率28%)を得た。

25 融点 201-202℃ (エタノールから再結晶)。

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.22 (3H, s) , 6.12 (1H, s) , 7.10 (1H, dd, J=1.0Hz, 7.8Hz) , 7.32 (1H, ddd, J=1.0Hz, 5.0Hz, 7.0Hz) , 7.41 (1H, dd, J=7.4Hz, 7.8Hz) , 7.52 (1H, dd, J=1.0Hz, 8.4Hz) , 7.88 (1H, dd, J=1.0Hz, 7.4Hz) , 8.01 (1H, ddd, J=1.8Hz, 7.0Hz, 8.4Hz) , 8.42

(1H, ddd, J=0.8Hz, 1.8Hz, 5.0Hz) , 11.35 (1H, br s) , hidden (1H) 。

元素分析値 : $C_{16}H_{13}ClN_4O_2$ として

計算値 : C, 58.45 ; H, 3.99 ; N, 17.04。

実測値 : C, 58.29 ; H, 4.07 ; N, 17.03。

5

参考例 2-23 6-クロロ-2-(2-オキソプロピル)-4H-3, 1-ベンズオキサジン-4-オン

参考例 2-1 と同様の方法により、2-アミノ-5-クロロ安息香酸から表題化合物 (収率 46%) を得た。

10 融点 159-160°C (アセトニトリルから再結晶) 。

元素分析値 : $C_{11}H_8ClNO_3$ として

計算値 : C, 57.82 ; H, 4.45 ; N, 5.62。

実測値 : C, 57.80 ; H, 4.61 ; N, 5.48。

15 参考例 2-24 4-クロロ-2-ヨード安息香酸

参考例 2-21 と同様の方法により、2-アミノ-4-クロロ安息香酸から表題化合物 (収率 28%) を得た。

NMR ($CDCl_3$) δ : 7.44 (1H, dd, J=2.2Hz, 8.4Hz) , 7.98

(1H, d, J=8.4Hz) , 8.08 (1H, d, J=2.2Hz) , hidden (1H) 。

20

参考例 2-25 2, 4, 5-トリクロロ安息香酸

特開平 7-165638 号に記載の方法に準じて製造した。氷冷下、塩化アルミニウム (53.3g、0.4mol) を四塩化炭素 (194g、2mol) に懸濁させ、徐々に昇温した。還流下、1, 3, 4-トリクロロベンゼン (36.

25 4g、0.2mol) を 2 時間かけて滴下し、さらに 0.5 時間加熱還流した。

反応液を室温まで冷却後、反応混合物を注意深く氷水に注いだ、有機層を水、5%炭酸水素ナトリウム水溶液および水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を濃縮留去して析出した 1, 2, 4-トリクロロ-5-(トリクロロメチル) ベンゼンの粗結晶 (収率 41.0g、69%) を濾取した。

この粗結晶 (27.6 g、92.4 mmol) を 95% 硫酸 (90 mL) に懸濁し 50°C で 7 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、析出した粗結晶を濾取した。これを 1 規定水酸化ナトリウムに溶解し、酢酸エチルで洗浄した。水層を 6 規定塩酸で中和し、有機物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を濃縮留去して析出した粗結晶を濾取した。これをヘキサンで洗浄後風乾して、表題化合物 (収率 17.6 g、85%) を得た。

NMR (CDCl₃) δ : 7.20 (1H, dd, J=2.6Hz, 8.8Hz) , 7.97 (1H, d, J=8.8Hz) , 7.99 (1H, d, J=2.6Hz) , hidden (1H) 。

参考例 2-26 4, 5-ジクロロ-2-[[3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル] アミノ] 安息香酸

参考例 2-5 と同様の方法により、2, 4, 5-トリクロロ安息香酸および 3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イルアミンから表題化合物を得た (収率 92%) 。

融点 288-289°C (エタノールから再結晶) 。

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.26 (3H, s) , 6.32 (1H, s) , 7.29-7.35 (1H, m) , 7.69 (1H, s) , 7.83 (1H, d, J=8.4Hz) , 7.94-8.03 (2H, m) , 8.41-8.44 (1H, m) , 12.34 (1H, br s) , hidden (1H) 。

元素分析値 : C₁₆H₁₂Cl₂N₄O₂ として

計算値 : C, 52.91 ; H, 3.33 ; N, 15.43。

実測値 : C, 52.64 ; H, 3.20 ; N, 15.30。

参考例 2-27 3, 5-ジクロロ-2-ヨード安息香酸

参考例 2-21 と同様の方法により、2-アミノ-3, 5-ジクロロ安息香酸から表題化合物 (収率 88%) を得た。

NMR (CDCl₃) δ : 7.44 (1H, dd, J=2.2Hz, 8.4Hz) , 7.98 (1H, d, J=8.4Hz) , 8.08 (1H, d, J=2.2Hz) , hidden (1H) 。

参考例 2-28 3, 5-ジクロロ-2-〔〔3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル〕アミノ〕安息香酸

参考例 2-5 と同様の方法により、3, 5-ジクロロ-2-ヨード安息香酸および 3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イルアミン
5 から表題化合物を得た (収率 16%)。

融点 288-289°C。

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.12 (3H, s) , 5.21 (1H, s) , 7.28

(1H, t, J=5.4Hz) , 7.83-7.94 (4H, m) , 8.43 (1H, d, J=4.4Hz) , 10.66 (1H, br s) , hidden (1H) 。

10 元素分析値 : C₁₆H₁₂Cl₂N₄O₂として

計算値 : C, 52.91 ; H, 3.33 ; N, 15.43。

実測値 : C, 52.67 ; H, 3.25 ; N, 15.31。

参考例 2-29 2-アミノ-5-フルオロ安息香酸

15 下記の参考例 2-31 および 2-32 と同様の方法により、5-フルオロ-2-ニトロトルエンから表題化合物 (収率 25%) を得た。

NMR (CDCl₃) δ : 5.94 (3H, br s) , 6.64 (1H, dd, J=4.6Hz, 9.0Hz) ,

7.04-7.15 (1H, m) , 7.60 (1H, dd, J=3.0Hz, 9.6Hz) 。

20 参考例 2-30 5-フルオロ-2-ヨード安息香酸

参考例 2-21 と同様の方法により、2-アミノ-5-フルオロ安息香酸から表題化合物 (収率 41%) を得た。

NMR (CDCl₃) δ : 6.99 (1H, ddd, J=3.0Hz, 5.4Hz, 8.8Hz) , 7.76

(1H, dd, J=3.0Hz, 8.8Hz) , 8.02 (1H, dd, J=5.4Hz, 8.8Hz) , hidden (1H) 。

25 参考例 2-31 4-フルオロ-2-ニトロ安息香酸

4-フルオロ-2-ニトロトルエン (25.0g、161mmol)、過マンガン酸カリウム (102g、645mmol) および水 (500mL) の混合液を 100°C で 3 時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却後、セライト濾過して

過マンガン酸カリウム由来の不溶物を除去した。濾液をジエチルエーテルで洗浄し、濃塩酸で酸性にした後、有機物をジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を濃縮留去して、表題化合物（収率 10.1 g、34%）を得た。

5 NMR (CDCl₃) δ : 7.40 (1H, ddd, J=2.6Hz, 7.4Hz, 8.8Hz) , 7.53 (1H, dd, J=2.6Hz, 7.6Hz) , 8.00 (1H, dd, J=5.6Hz, 8.8Hz) , 8.52 (1H, br s) 。

参考例 2-32 2-アミノ-4-フルオロ安息香酸

10 4-フルオロ-2-ニトロ安息香酸（22.5 g、0.1 mol）のエタノール（200 mL）溶液に 10%パラジウム炭素（1.0 g、50%含水量）を加え、混合物を室温で水素雰囲気下 4 時間攪拌した。反応液を濾過して触媒を除去した後、濾液を減圧下で濃縮することにより、表題化合物（収量 8.38 g、収率 100%）を得た。

15 NMR (CDCl₃) δ : 5.95 (2H, br s) , 6.31-6.44 (2H, m) , 7.93 (1H, dd, J=6.4Hz, 8.6Hz) , hidden (1H) 。

参考例 2-33 4-フルオロ-2-ヨード安息香酸

参考例 2-21 と同様の方法により、2-アミノ-4-フルオロ安息香酸から表題化合物（収率 60%）を得た。

20 NMR (CDCl₃) δ : 7.17 (1H, ddd, J=2.6Hz, 7.8Hz, 8.8Hz) , 7.80 (1H, dd, J=2.6Hz, 8.4Hz) , 8.08 (1H, dd, J=5.8Hz, 8.8Hz) , hidden (1H) 。

参考例 2-34 4-フルオロ-2-[[3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]安息香酸

25 参考例 2-5 と同様の方法により、4-フルオロ-2-ヨード安息香酸および 3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イルアミンから表題化合物（収率 86%）を得た。

融点 242-243°C（エタノールから再結晶）。

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.26 (3H, s) , 6.35 (1H, s) , 6.74

(1H, ddd, J=2.2Hz, 8.0Hz, 8.8Hz) , 7.27-7.36 (2H, m) , 7.83

(1H, ddd, J=0.6Hz, 1.2Hz, 8.4Hz) , 7.95-8.06 (2H, m) , 8.44

(1H, ddd, J=0.6Hz, 1.8Hz, 4.8Hz) , 12.37 (1H, br s) , hidden (1H) 。

元素分析値: $C_{16}H_{13}FN_4O_2$ として

5 計算値: C, 61.53; H, 4.20; N, 17.94。

実測値: C, 61.42; H, 4.32; N, 17.98。

参考例 2-35 N-(2-フルオロフェニル)-2-(ヒドロキシイミノ) アセタミド

10 ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー (J. Heterocyclic Chem.)、27 巻、2151 頁 (1990 年) に記載の方法に準じて製造した。
抱水クロラール (44.2 g、267 mmol) および硫酸ナトリウム (304 g、2.14 mol) の水 (700 mL) 溶液に、室温下で 2-フルオロアニリン (27.0 g、243 mmol) および濃塩酸 (70 mL) の水 (140 mL) 溶液を滴下し、さらにヒドロキシルアミン塩酸塩 (74.4 g、1.07 mol) を加えて、10 分間加熱還流した。反応液を氷冷し、析出した結晶を濾取した後風乾して、表題化合物 (収量 38.0 g、収率 86%) を得た。

融点 120°C (酢酸エチル/ヘキサンから再結晶)。

NMR ($CDCl_3$) δ : 7.06-7.21 (3H, m) , 7.61 (1H, s) , 8.30-8.39

20 (1H, m) , 8.57 (2H, br s) 。

元素分析値: $C_8H_7FN_2O_2$ として

計算値: C, 52.75; H, 3.87; N, 15.38。

実測値: C, 52.76; H, 3.81; N, 15.32。

25 参考例 2-36 7-フルオロ-1H-インドール-2,3-ジオン

N-(2-フルオロフェニル)-2-(ヒドロキシイミノ) アセタミド (35.0 g、192 mmol) の硫酸 (150 mL) 溶液を 70°C で 45 分間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却後、氷水に注ぎ、有機物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を

留去した。析出した結晶を濾取して、表題化合物（収量 14.6 g、収率 46%）を得た。

融点 195–196°C（酢酸エチル／ヘキサン）。

NMR (CDCl₃) δ : 7.12 (1H, ddd, J=4.4Hz, 7.4Hz, 8.4Hz) , 7.38

5 (1H, ddd, J=1.0Hz, 8.4Hz, 9.6Hz) , 7.47 (1H, ddd, J=1.0Hz, 1.2Hz, 7.4Hz) , 8.33 (1H, br s) 。

元素分析値 : C₈H₄FN₂O₂として

計算値 : C, 58.19 ; H, 2.44 ; N, 8.48 ; F, 11.51。

実測値 : C, 58.10 ; H, 2.56 ; N, 8.37 ; F, 11.35。

10

参考例 2-37 2-アミノ-3-フルオロ安息香酸

7-フルオロ-1H-インドール-2,3-ジオン（13.0 g、78.7 mmol）の10規定水酸化ナトリウム水（125 mL）溶液を70°Cで1時間加熱攪拌した。30%過酸化水素水（25 mL）溶液を同温で20分間かけて滴下し、さらに同温で1時間加熱攪拌した。反応液を氷冷し、pHが4になるまで注意深く濃塩酸を加えた。有機物を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。析出した結晶を濾取して、表題化合物（収量 7.15 g、収率 59%）を得た。

15

NMR (CDCl₃) δ : 6.00 (2H, br s) , 6.60 (1H, dt, J=5.2Hz, 8.0Hz) ,
20 7.16 (1H, ddd, J=1.4Hz, 8.0Hz, 11.2Hz) , 7.72 (1H, td, J=1.4Hz, 8.0Hz) ,
hidden (1H) 。

参考例 2-38 3-フルオロ-2-ヨード安息香酸

参考例 2-21 と同様の方法により、2-アミノ-3-フルオロ安息香酸から表題化合物（収率 19%）を得た。

25

NMR (CDCl₃) δ : 7.26 (1H, ddd, J=1.6Hz, 7.6Hz, 8.2Hz) , 7.42
(1H, ddd, J=5.6Hz, 7.6Hz, 8.2Hz) , 7.79 (1H, ddd, J=0.8Hz, 1.6Hz, 7.6Hz) ,
hidden (1H) 。

参考例 2-39 6-ブロモ-2, 3-ジフルオロ安息香酸

アルゴン雰囲気下、1. 6 モルブチルリチウムヘキサン (60 mL、96 mmol) 溶液をテトラヒドロフラン (180 mL) に溶解し、 -78°C まで冷却した。そこに 2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン (16.2 g、116 mmol) を滴下した後、続いて 4-ブロモ-1, 2-ジフルオロベンゼン (15.4 g、80 mmol) を滴下し、同温で 2 時間攪拌した。反応液を砕いたドライアイスに注意深く注ぎ、室温まで昇温した。溶媒を減圧下で濃縮した後、残渣を水に注いだ。これをジエチルエーテルで洗浄した後、水層を 6 規定塩酸を加えて酸性にし、有機物をジクロロメタンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を濃縮留去して、表題化合物 (収率 10.8 g、57%) を得た。

NMR (CDCl_3) δ : 7.18 (1H, td, $J=8.6\text{Hz}, 9.2\text{Hz}$) , 7.40 (1H, ddd, $J=2.0\text{Hz}, 4.2\text{Hz}, 8.6\text{Hz}$) , hidden (1H) 。

参考例 2-40 メチル 6-ブロモ-2, 3-ジフルオロベンゾエート

6-ブロモ-2, 3-ジフルオロ安息香酸 (7.66 g、32.3 mmol)、ヨウ化メチル (10 mL、160 mmol) および炭酸カリウム (5.36 g、38.8 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (30 mL) 溶液を室温で 1 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、有機物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を濃縮留去して、表題化合物 (収率 8.11 g、100%) を得た。

NMR (CDCl_3) δ : 3.99 (3H, s) , 7.07-7.21 (1H, m) , 7.35 (1H, ddd, $J=2.0\text{Hz}, 4.2\text{Hz}, 8.8\text{Hz}$) , hidden (1H) 。

参考例 2-41 メチル 2, 3-ジフルオロ-6-[[3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル] アミノ] ベンゾエート

アルゴン雰囲気下、3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イルアミン (6.16 g、35.4 mmol)、メチル 6-ブロモ-2, 3-ジフルオロベンゾエート (8.11 g、32.3 mmol)、酢酸銅 (I

I) (0.49 g、2.7 mmol) および炭酸カリウム (4.46 g、323 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (30 mL) 溶液を1時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、反応混合物を水に注いだ。酢酸溶液で弱酸性にした後、有機物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を濃縮留去した。得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル= 10 : 1 から 5 : 1) で精製することにより、表題化合物 (収量0.86 g、収率8%) を得た。

NMR (CDCl₃) δ : 2.30 (3H, s) , 4.00 (3H, s) , 5.94 (1H, s) , 7.11-7.27 (2H, m) , 7.23 (1H, dd, J=8.2Hz, 9.2Hz) , 7.80 (1H, ddd, J=1.8Hz, 7.4Hz, 8.4Hz) , 7.94 (1H, ddd, J=1.0Hz, 1.2Hz, 8.4Hz) , 8.50 (1H, ddd, J=1.0Hz, 1.8Hz, 5.0Hz) , 11.60 (1H, br s) 。

元素分析値: C₁₇H₁₄F₂N₄O₂として

計算値: C, 59.30; H, 4.10; N, 16.27; F, 11.04。

実測値: C, 59.23; H, 4.22; N, 16.01; F, 10.86。

参考例2-42 2, 3-ジフルオロ-6-[[3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]安息香酸

メチル 2, 3-ジフルオロ-6-[[3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]ベンゾエート (0.80 g、2.3 mmol) のメタノール (40 mL) 溶液に1規定水酸化ナトリウム水 (5 mL) 溶液を加え、2時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、反応溶媒を減圧下で濃縮し、残査を水に注いだ。これを酢酸溶液で弱酸性にした後、析出した粗結晶を濾取し、水で洗浄後風乾して、表題化合物 (収量0.64 g、収率84%) を得た。

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.22 (3H, s) , 6.12 (1H, s) , 7.32 (1H, ddd, J=1.2Hz, 4.8Hz, 7.2Hz) , 7.37 (1H, ddd, J=1.8Hz, 4.2Hz, 9.6Hz) , 7.53 (1H, dd, J=9.6Hz, 18.4Hz) , 7.86 (1H, br d, J=8.4Hz) , 7.99 (1H, ddd, J=1.8Hz, 7.2Hz, 8.4Hz) , 8.43 (1H, ddd, J=0.8Hz, 1.8Hz, 4.8Hz) ,

11.64 (1H, br s) , hidden (1H) 。

参考例 2-43 4, 5-ジフルオロ-2-[[3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]安息香酸

- 5 アルゴン雰囲気下、3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イルアミン (6.01 g、34.5 mmol)、2-クロロ-4, 5-ジフルオロ安息香酸 (6.64 g、34.5 mmol)、酢酸銅 (II) (0.718 g、3.95 mmol) および炭酸カリウム (4.77 g、34.5 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (30 mL) 溶液を2時間加熱還流した。
- 10 反応液を室温まで冷却後、反応混合物を水に注いだ。酢酸溶液で弱酸性にした後、析出した粗結晶を濾取した。これを水で洗浄後風乾して、表題化合物 (収量 9.21 g、収率 81%) を得た。

融点 247-248°C (メタノールから再結晶)。

- 15 NMR (DMSO-d₆) δ : 2.25 (3H, s) , 6.33 (1H, s) , 7.28-7.34 (1H, m) , 7.46-7.56 (1H, m) , 7.80-8.02 (3H, m) , 8.30-8.44 (1H, m) , 12.30 (1H, br s) , hidden (1H) 。

元素分析値 : C₁₆H₁₂F₂N₄O₂として

計算値 : C, 58.18 ; H, 3.66 ; N, 16.96。

実測値 : C, 58.09 ; H, 3.48 ; N, 16.88。

20

参考例 2-44 2, 4-ジクロロ-5-フルオロ安息香酸

参考例 2-25 と同様の方法により、2, 4-ジクロロ-1-フルオロベンゼンから表題化合物 (収率 66%) を得た。

- 25 NMR (CDCl₃) δ : 7.59 (1H, d, J=6.2Hz) , 7.85 (1H, d, J=8.8Hz) , 8.28 (1H, br s) 。

参考例 2-45 4-クロロ-5-フルオロ-2-[[3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]安息香酸

参考例 2-5 と同様の方法により、2, 4-ジクロロ-5-フルオロ安息香酸

および 3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イルアミンから表題化合物 (収率 24%) を得た。

融点 245-246°C (酢酸エチルから再結晶)。

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.25 (3H, s) , 6.28 (1H, s) , 7.28-7.35

5 (1H, m) , 7.64 (1H, d, J=6.6Hz) , 7.80-7.85 (2H, m) , 7.95-8.03 (1H, m) ,
8.42 (1H, dd, J=1.2Hz, 4.8Hz) , 12.21 (1H, br s) , hidden (1H) 。

元素分析値 : C₁₆H₁₂ClFN₄O₂として

計算値 : C, 55.42 ; H, 3.49 ; N, 16.16。

実測値 : C, 55.39 ; H, 3.43 ; N, 16.09。

10

参考例 2-46 2, 5-ジクロロ-4-フルオロ安息香酸

参考例 2-25 と同様の方法により、1, 4-ジクロロ-2-フルオロベンゼンから表題化合物 (収率 68%) を得た。

NMR (CDCl₃) δ : 7.33 (1H, d, J=8.8Hz) , 7.45 (1H, br s) , 8.15

15 (1H, d, J=7.6Hz) 。

参考例 2-47 5-クロロ-4-フルオロ-2-[[3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]安息香酸

参考例 2-5 と同様の方法により、2, 5-ジクロロ-4-フルオロ安息香酸
20 および 3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イルアミンから表題化合物 (収率 95%) を得た。

融点 250-252°C (エタノールから再結晶)。

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.26 (3H, s) , 6.38 (1H, s) , 7.32

(1H, ddd, J=1.2Hz, 4.8Hz, 7.4Hz) , 7.49 (1H, d, J=12.4Hz) , 7.83

25 (1H, ddd, J=0.8Hz, 1.2Hz, 8.4Hz) , 7.99 (1H, ddd, J=1.8Hz, 7.4Hz, 8.4Hz) , 8.03

(1H, d, J=8.8Hz) , 8.42 (1H, ddd, J=0.8Hz, 1.8Hz, 4.8Hz) , 12.41 (1H, br s) ,

hidden (1H) 。

元素分析値 : C₁₆H₁₂ClFN₄O₂として

計算値 : C, 55.42 ; H, 3.49 ; N, 16.16。

実測値：C, 55.37 ; H, 3.44 ; N, 16.20。

参考例 2-48 2-クロロ-6-ヒドラジノピリジン

米国特許第 4 2 6 0 7 6 7 号 (1 9 8 1 年) に記載の方法に準じて製造した。

- 5 2, 6-ジクロロピリジン (25.0 g、169 mmol) およびヒドラジン-
水和物 (60 mL、1.24 mol) を 100°C で 4 時間加熱攪拌した。反応液
を氷冷し、析出した粗結晶を濾取した。これを冷水で洗浄後風乾し、得られた結
晶をクロロホルム/ヘキサンから再結晶して、表題化合物 (収量 15.8 g、収
率 65%) を得た。
- 10 NMR (CDCl₃) δ : 4.17 (2H, br s) , 6.52 (1H, d, J=7.4Hz) , 6.65 (1H, d
, J=8.0Hz) , 7.45 (1H, dd, J=7.4Hz, 8.0Hz) , 7.82 (1H, br s) 。

参考例 2-49 2-[[1-(6-クロロピリジン-2-イル)-3-メ
チル-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]安息香酸

- 15 参考例 2-3 と同様の方法により、2-(2-オキソプロピル)-4H-3,
1-ベンズオキサジン-4-オンおよび 2-クロロ-6-ヒドラジノピリジンか
ら表題化合物 (収率 79%) を得た。
- NMR (DMSO-d₆) δ : 2.23 (3H, s) , 6.21 (1H, s) , 6.92-7.00
(1H, m) , 7.35-7.38 (1H, m) , 7.42-7.59 (2H, m) , 7.80-7.88 (1H, m) , 7.94-
20 7.98 (1H, m) , 8.03 (1H, d, J=8.0Hz) , 11.26 (1H, br s) , hidden (1H) 。

参考例 2-50 5-クロロ-2-ヒドラジノピリジン

参考例 2-48 と同様の方法により、2, 5-ジクロロピリジンおよび抱水ヒ
ドラジンから表題化合物 (収率 51%) を得た。

- 25 NMR (CDCl₃) δ : 4.13 (2H, br s) , 6.73 (1H, d, J=8.8Hz) , 7.49
(1H, dd, J=2.6Hz, 8.8Hz) , 7.61 (1H, br s) , 7.96 (1H, d, J=2.6Hz) 。

参考例 2-51 2-[[1-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-メ
チル-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]安息香酸

参考例 2-3 と同様の方法により、2-(2-オキソプロピル)-4H-3,1-ベンズオキサジン-4-オンおよび5-クロロ-2-ヒドラジノピリジンから表題化合物(収率63%)を得た。

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.24 (3H, s) , 6.26 (1H, s) , 6.92-7.00

5 (1H, m) , 7.49-7.63 (2H, m) , 7.87 (1H, d, J=8.8Hz) , 7.96 (1H, d, J=7.6Hz) , 8.09 (1H, dd, J=2.4Hz, 8.8Hz) , 8.42 (1H, d, J=2.4Hz) , 12.03 (1H, br s),
hidden (1H) 。

参考例 2-52 2-ヒドラジノ-3-メチルピリジン

10 参考例 2-48 と同様の方法により、2-ブロモ-3-メチルピリジンおよびヒドラジン-水和物から表題化合物(収率60%)を得た。

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.03 (3H, s) , 4.10 (2H, br s) , 6.53

(1H, dd, J=5.2Hz, 7.4Hz) , 7.09 (1H, br s) , 7.23 (1H, dd, J=1.0Hz, 7.4Hz) ,
7.94 (1H, dd, J=1.0Hz, 5.2Hz) 。

15

参考例 2-53 3-ヒドラジノピリジン 2塩酸塩

3-アミノピリジン(9.41g、100mmol)および濃塩酸(100mL)を-5℃以下まで冷却し、亜硝酸ナトリウム(7.20g、105mmol)の水(60mL)溶液を滴下した。続いて、塩化すず(II)(56.9g、300mmol)の濃塩酸(50mL)溶液を反応液の温度が-5℃を超えないように滴下した。さらに-5℃以下で3時間攪拌し、析出した結晶を濾取した。これをジエチルエーテル/メタノールで洗浄後風乾して、表題化合物(収率15.6g、85%)を得た。本品はこれ以上精製することなく次の工程に用いた。

20

25 参考例 2-54 2-[[3-メチル-1-(3-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]安息香酸

2-(2-オキソプロピル)-4H-3,1-ベンズオキサジン-4-オン(10.2g、50.0mmol)、3-ヒドラジノピリジン二塩酸塩(9.10g、50.0mmol)および酢酸ナトリウム(9.84g、120mmol)

1) のエタノール (100 mL) 溶液を1時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、反応溶媒を減圧下で濃縮留去した。残渣を水に注ぎ、有機物をクロロホルム/メタノールの混合溶媒で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣を酢酸エチル/ジエチルエーテル/ヘキサンから結晶化して、表題化合物 (収量 10.1 g、収率 69%) を得た。

NMR (DMSO- d_6) δ : 2.27 (3H, s) , 6.27 (1H, s) , 6.77-6.84 (1H, m) , 6.91 (1H, d, J=8.2Hz) , 7.38 (1H, t, J=7.6Hz) , 7.45-7.52 (1H, m) , 7.88 (1H, d, J=7.6Hz) , 7.97 (1H, d, J=7.6Hz) , 8.50-8.53 (1H, m) , 8.79 (1H, s) , 9.94 (1H, br s) , hidden (1H) 。

参考例 2-55 4-ヒドラジノピリジン 塩酸塩

ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサイエティー (J. Chem. Soc.)、3830 頁 (1959年) に記載の方法に準じて製造した。4-クロロピリジン (16.5 g、145 mmol) およびヒドラジン-水和物 (7.76 mL、160 mmol) の1-プロパノール (50 mL) 溶液を18時間加熱還流した。反応液を0℃まで冷却後、析出した結晶を濾取した。これを冷1-プロパノールで洗浄後風乾して、表題化合物 (収量 15.2 g、収率 72%) を得た。本品はこれ以上精製することなく次の工程に用いた。

参考例 2-56 2-[[3-メチル-1-(4-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル] アミノ] 安息香酸

2-(2-オキソプロピル)-4H-3, 1-ベンズオキサジン-4-オン (16.7 g、82.4 mmol)、4-ヒドラジノピリジン塩酸塩 (12.0 g、82.4 mmol) および酢酸ナトリウム (8.10 g、98.9 mmol) のエタノール (300 mL) 溶液を30分間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、反応溶媒を減圧下で濃縮留去して、残渣を水に注ぎ析出した粗結晶を濾取した。これをエタノールで洗浄後風乾して、表題化合物 (収量 11.9 g、収率 49%) を得た。

NMR (DMSO- d_6) δ : 2.27 (3H, s) , 6.31 (1H, s) , 6.80-6.91 (2H, m) , 7.35-7.39 (1H, m) , 7.65 (2H, d, J=6.2Hz) , 7.91 (1H, d, J=8.2Hz) , 8.58 (2H, d, J=6.2Hz) , 10.28 (1H, br s) , hidden (1H) 。

5 参考例 2-57 2-ヒドラジノピリミジン

薬学雑誌、73巻、598頁(1953年)に記載の方法に準じて製造した。
2-クロロピリミジン(25.0g、218mmol)、炭酸カリウム(25.0g、181mmol)、およびヒドラジン-水和物(50mL、1.01mol)を100℃で20分間加熱撹拌した。反応液を氷冷し、析出した粗結晶を濾取した。これを冷水で洗浄後風乾し、得られた結晶をベンゼンから再結晶して、
10 表題化合物(収量19.7g、収率82%)を得た。

NMR (DMSO- d_6) δ : 4.12 (2H, br s) , 6.60 (1H, t, J=4.8Hz) , 8.10 (1H, br s) , 8.31 (2H, d, J=4.8Hz) 。

15 参考例 2-58 2-[[3-メチル-1-(4,6-ジメチル-2-ピリミジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]安息香酸

参考例 2-3 と同様の方法により、2-(2-オキソプロピル)-4H-3,1-ベンズオキサジン-4-オンおよび2-ヒドラジノ-4,6-ジメチルピリミジンから表題化合物を得た(収率91%)。

20 融点 142-143℃(酢酸エチル/メタノールから再結晶)。

NMR (CDCl₃) δ : 2.37 (3H, s) , 2.54 (6H, s) , 6.12 (1H, s) , 6.81 (1H, s) , 6.93 (1H, dd, J=1.0Hz, 8.0Hz) , 7.49 (1H, ddd, J=1.6Hz, 8.0Hz, 8.6Hz) , 7.67 (1H, dd, J=1.0Hz, 8.6Hz) , 8.09 (1H, dd, J=1.6Hz, 8.0Hz) , 11.54 (1H, dd, J=1.0Hz, 8.6Hz) , hidden (1H) 。

25

参考例 2-59 2-ヒドラジノチアゾール 塩酸塩

カナディアン・ジャーナル・オブ・ケミストリー (Can. J. Chem.)、48巻、3554頁(1970年)に記載の方法に準じて製造した。2-アミノチアゾール(10.0g、100mmol)および濃塩酸(80mL)を-10℃以下

まで冷却し、亜硝酸ナトリウム（6.90 g、100 mmol）の水（50 mL）溶液を滴下した。続いて、塩化すず（II）（37.9 g、200 mmol）の濃塩酸（20 mL）溶液を反応液の温度が -10°C を超えないように滴下した。滴下終了後、析出した結晶を濾取した。これをジエチルエーテル／メタノールから再結晶して、表題化合物（収率9.22 g、61%）を得た。

NMR（DMSO- d_6 ） δ : 3.49 (3H, br s) , 7.02 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$) , 7.29 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$) 。

参考例 2-60 2-[[3-メチル-1-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]安息香酸

参考例 2-3 と同様の方法により、2-(2-オキソプロピル)-4H-3,1-ベンズオキサジン-4-オンおよび2-ヒドラジノチアゾール 塩酸塩から表題化合物を得た（収率46%）

NMR（DMSO- d_6 ） δ : 2.22 (3H, s) , 6.24 (1H, s) , 6.97-7.05 (1H, m) , 7.47 (1H, d, $J=3.8\text{Hz}$) , 7.57-7.64 (3H, m) , 7.97 (1H, dd, $J=1.4\text{Hz}$, 7.6Hz) , 11.59 (1H, br s) , hidden (1H) 。

参考例 2-61 メチル 3-[[3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]-2-チオフエンカルボキシレート

参考例 2-5 と同様の方法により、メチル 3-ヨード-2-チオフエンカルボキシレートおよび3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イルアミンから表題化合物を得た（収率40%）。

融点 $140-141^{\circ}\text{C}$ 。

NMR（CDCl₃） δ : 2.32 (3H, s) , 3.93 (3H, s) , 5.95 (1H, s) , 7.11-7.18 (1H, m) , 7.30 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$) , 7.45 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$) , 7.75-7.83 (1H, m) , 7.93 (1H, dd, $J=1.2\text{Hz}$, 8.4Hz) , 8.53-8.57 (1H, m) , hidden (1H) 。

元素分析値：C₁₅H₁₄N₄O₂Sとして

計算値：C, 57.31 ; H, 4.49 ; N, 17.82。

実測値：C, 57.40 ; H, 4.61 ; N, 17.85。

参考例 2-62 3-〔〔3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル〕アミノ〕-2-チオフェンカルボン酸

参考例 2-42 と同様の方法により、メチル 3-〔〔3-メチル-1-(2-
5 -ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル〕アミノ〕-2-チオフェンカル
ボン酸から表題化合物を得た (収率 47%)。

融点 169-170°C (メタノールから再結晶)。

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.24 (3H, s), 6.18 (1H, s), 7.27-7.33

(1H, m), 7.41 (1H, d, J=5.4Hz), 7.82-7.87 (2H, m), 7.94-8.02 (1H, m),

10 8.43 (1H, dd, J=1.0Hz, 5.1Hz), 12.31 (1H, br s), hidden (1H)。

元素分析値: C₁₄H₁₂N₄O₂S として

計算値: C, 55.99; H, 4.03; N, 18.65。

実測値: C, 55.92; H, 4.03; N, 18.62。

15 参考例 2-63 エチル 5-アミノ-1-(2-ピリジニル)-1H-ピ
ラゾール-4-カルボキシレート

2-(エトキシメチレン)-2-シアノ酢酸 エチル (33.8g、200mmol) および 2-ヒドラジノピリジン (21.8g、200mmol) のエタ
ノール (100mL) 溶液を 20 分間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、
20 析出した結晶を濾取した。これをエタノールで洗浄後風乾して、表題化合物 (収
量 33.8g、収率 73%) を得た。

融点 103-104°C (酢酸エチルから再結晶)。

NMR (CDCl₃) δ : 1.37 (3H, t, J=7.0Hz), 4.31 (2H, q, J=7.0Hz),

7.12-7.18 (1H, m), 7.48 (2H, br s), 7.76 (1H, s), 7.77-7.87 (1H, m),

25 7.95 (1H, d, J=8.4Hz), 8.35-8.38 (1H, m)。

参考例 2-64 1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イルア
ミン

エチル 5-アミノ-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-4-カル

ボキシレート (27.9 g、120 mmol) を4規定水酸化ナトリウム水 (300 mL) 溶液に懸濁させ、1時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、濃塩酸で中和し、さらに酢酸で酸性にした。ここで析出した結晶を濾取し、エタノールで洗浄後風乾した。得られた結晶を200℃で加熱することにより得られた結晶をジエチルエーテルで洗浄して、表題化合物 (収量6.02 g、収率31%) を得た。

NMR (CDCl₃) δ : 5.51 (1H, d, J=1.8Hz) , 5.95 (2H, br s) , 7.07-7.13 (1H, m) , 7.42 (1H, d, J=1.8Hz) , 7.75-7.84 (1H, m) , 7.98 (1H, d, J=8.4Hz) , 8.33 (1H, dd, J=1.6Hz, 4.6Hz) 。

参考例2-65 2-[[1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]安息香酸

アルゴン雰囲気下、1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イルアミン (6.02 g、37.6 mmol) 、2-ヨード安息香酸 (9.32 g、37.6 mmol) 、酢酸銅 (II) (0.683 g、3.76 mmol) および炭酸カリウム (5.72 g、41.4 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液を1時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、反応混合物を水に注いだ。酢酸で弱酸性にした後、析出した粗結晶を濾取した。これを水で洗浄後風乾して、表題化合物 (収量9.45 g、収率90%) を得た。融点216-218℃ (エタノールから再結晶) 。

NMR (DMSO-d₆) δ : 6.40 (1H, d, J=2.2Hz) , 6.90-6.98 (1H, m) , 7.37 (1H, ddd, J=1.2Hz, 5.0Hz, 7.2Hz) , 7.48-7.57 (1H, m) , 7.61 (1H, dd, J=1.0Hz, 8.4Hz) , 7.69 (1H, d, J=2.2Hz) , 7.88-8.08 (3H, m) , 8.49 (1H, dd, J=1.0Hz, 5.0Hz) , 12.20 (1H, br s) , hidden (1H) 。

元素分析値 : C₁₅H₁₂N₄O₂として

計算値 : C, 64.28 ; H, 4.32 ; N, 19.99。

実測値 : C, 64.44 ; H, 4.26 ; N, 20.11。

参考例2-66 5-クロロ-2-[[1-(2-ピリジニル)-1H-ピ

ラゾールー 5-イル] アミノ] 安息香酸

参考例 2-5 と同様の方法により、5-クロロ-2-ヨード安息香酸および 1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イルアミンから表題化合物を得た (収率 88%)

5 融点 233-234°C (エタノールから再結晶)。

NMR (DMSO-d₆) δ : 6.42 (1H, d, J=2.0Hz) , 7.38

(1H, ddd, J=1.2Hz, 4.8Hz, 7.4Hz) , 7.54 (1H, dd, J=2.6Hz, 8.8Hz) , 7.63

(1H, d, J=8.8Hz) , 7.71 (1H, d, J=2.0Hz) , 7.88-7.92 (2H, m) , 7.99-8.08

(1H, m) , 8.47 (1H, dd, J=0.8Hz, 1.8Hz, 4.8Hz) , 12.24 (1H, br s) , hidden

10 (1H)。

元素分析値 : C₁₅H₁₁ClN₄O₂として

計算値 : C, 57.24 ; H, 3.52 ; N, 17.80。

実測値 : C, 57.13 ; H, 3.46 ; N, 17.72。

15 参考例 2-67 1-(2-ピリジニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イルアミン

乾燥窒素気流下、-78°Cでジイソプロピルアミン (32 mL、0.23 mol) に 1.6 モルブチルリチウムヘキサン (148 mL、0.23 mol) 溶液を滴下した。これにアセトニトリル (8.2 g、0.20 mol) および トリフルオロ酢酸 メチル (12.8 g、0.10 mol) のテトラヒドロフラン (100 mL) 溶液を滴下した。滴下終了後、反応液を徐々に昇温して 0°C になるまで攪拌した。反応液に氷水を加え、減圧下で溶媒を留去した。残渣 (水溶液) をジエチルエーテルで洗浄後、濃塩酸で pH を 1~2 に調節した。これをジクロロメタンで洗浄後、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去して油状物を得た。得られた油状物 (5.04 g、32.5 mmol) および 2-ヒドラジノピリジン (3.91 g、35.8 mmol) のジクロロエタン (100 mL) 溶液を 8 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、減圧下で反応溶媒を留去した。得られた残渣をメタノール (100 mL) に溶解し、28%ナトリウムメトキシド (0.65 mL、3.2

20

25

mmol) を加え、室温で20時間攪拌した。減圧下で反応溶媒を濃縮留去し、得られた残渣に水を加え、有機物をクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1
5 ～2：1）で精製することにより、表題化合物（収量0.40g、収率7%）を得た。

NMR (CDCl₃) δ : 5.75 (1H, s) , 6.09 (2H, br s) , 7.16-7.22 (1H, m) , 8.01-8.05 (1H, m) , 8.35-8.39 (1H, m) 。

元素分析値：C₉H₇F₃N₄として

10 計算値：C, 47.37 ; H, 3.09 ; N, 24.55 ; F, 24.98。

実測値：C, 47.35 ; H, 2.90 ; N, 24.63 ; F, 25.09。

参考例2-68 2-（2-オキソブチル）-4H-3, 1-ベンズオキサジン-4-オン

15 シンセシス (Synthesis) 、1213頁 (1992年) ならびにオーガニック・シンセシス (Org. Synth.) 、63巻、198頁 (1985年) に従ってメルドラム酸 (57.7g、0.40mol) およびプロピオニルクロリド (37.0g、0.40mol) から調製した粗5-（2-ヒドロキシブチリデン）-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサネ-4, 6-ジオンのベンゼン (100mL)
20 /アセトン (100mL) 混合溶液に、アントラニル酸 (45.8g、0.33mol) を加えて3時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、反応溶媒を減圧下で濃縮留去した。これを無水酢酸 (68.1g、0.667mol) およびテトラヒドロフラン (150mL) の混合溶媒に懸濁し、30分間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、反応溶媒を減圧下で濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝2：8）で精製して、表
25 題化合物（収量28.4g、収率33%）を得た。

融点70-72℃（ヘキサンから再結晶）。

元素分析値：C₁₂H₁₁NO₃として

計算値：C, 66.35 ; H, 5.10 ; N, 6.45。

実測値：C, 66.24 ; H, 5.16 ; N, 6.49。

参考例 2-69 5-アミノ-3-(シアノメチル)-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル

- 5 マロニトリル (19.8 g、300 mmol) および 2-ヒドラジノピリジン (16.4 g、150 mmol) のエタノール (300 mL) 溶液を 12 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、析出した結晶を濾取した。この結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム～2%メタノール/クロロホルム) で精製することにより、表題化合物 (収量 12.5 g、収率 37%) を得た。
- 10

融点 178-179°C (エタノールから再結晶)。

NMR (CDCl₃) δ : 3.78 (2H, s), 7.00 (2H, br s), 7.20-7.27 (1H, m), 7.83-7.92 (1H, m), 7.96-8.00 (1H, m), 8.36-8.39 (1H, m)。

元素分析値：C₁₁H₈N₆・0.1H₂Oとして

- 15 計算値：C, 58.45 ; H, 3.66 ; N, 37.18。

実測値：C, 58.58 ; H, 3.53 ; N, 36.90。

参考例 2-70 メチル 2-[5-アミノ-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-3-イル] アセテート

- 20 5-アミノ-3-(シアノメチル)-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (2.24 g、10 mmol) および 7.5 規定水酸化ナトリウム水 (20 mL) 溶液を 12 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、水で希釈した。この溶液を 6 規定塩酸で酸性にすることにより析出した結晶を濾取した。これをメタノール (60 mL) に懸濁し、注意深く濃硫酸 (1 mL) を加えた後、16 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、水で希釈した。これを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて塩基性にした後、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去して、表題化合物 (収量 1.73 g、収率 75%) を得た。
- 25

融点 84 – 85 °C (エタノールから再結晶)。

NMR (CDCl₃) δ : 3.63 (3H, s), 3.73 (3H, s), 5.52 (1H, s), 5.94 (2H, br s), 7.08 (1H, ddd, J=1.2Hz, 5.2Hz, 7.4Hz), 7.77 (1H, ddd, J=1.8Hz, 7.4Hz, 8.4Hz), 7.94 (1H, td, J=1.2Hz, 8.4Hz), 8.31 (1H, ddd, J=1.0Hz, 1.8Hz, 5.2Hz)。

元素分析値: C₁₁H₈N₆ · 0.1 H₂Oとして

計算値: C, 56.89; H, 5.21; N, 24.12。

実測値: C, 56.94; H, 5.22; N, 24.05。

10 参考例 2-71 エチル 5-アミノ-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート

15 氷冷下、20%ナトリウムエトキシドエタノール (280 g、820 mmol) 溶液をジエチルエーテル (200 mL) に加え、さらにシュウ酸ジエチル (19.8 g、400 mmol) を滴下し、同温で30分間攪拌した。その溶液にアセトニトリル (21 mL、400 mmol) のジエチルエーテル (20 mL) 溶液を滴下し、室温まで昇温して24時間攪拌した。析出した結晶を濾取した。得られた結晶をクロロホルム (400 mL) に懸濁させ、そこに2-ヒドラジノピリジン (34.3 g、314 mmol) および濃硫酸 (16.7 mL、314 mmol) の水 (300 mL) 溶液を室温下で滴下し、同温で72時間攪拌した。有機層を分離し、水層をクロロホルムで抽出した。得られた有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=3:1から1:1) で精製することにより、表題化合物 (収量30.0 g、収率45%) を得た。

25 NMR (CDCl₃) δ : 1.41 (3H, t, J=7.0Hz), 4.41 (2H, q, J=7.0Hz), 7.18 (1H, ddd, J=1.0Hz, 5.2Hz, 7.4Hz), 7.84 (1H, ddd, J=1.8Hz, 7.4Hz, 8.4Hz), 8.13 (1H, ddd, J=0.8Hz, 1.0Hz, 8.4Hz), 8.37 (1H, ddd, J=0.8Hz, 1.8Hz, 5.2Hz)。

元素分析値: C₁₁H₁₂N₄O₂として

計算値: C, 56.89; H, 5.21; N, 24.12。

実測値：C, 56.80 ; H, 5.17 ; N, 23.94。

参考例 2-72 3-(4-メトキシフェニル)-1-(2-ピリジニル)
-1H-ピラゾール-5-イルアミン

5 シンセシス (Synthesis)、337頁(1997年)に従ってシアノ酢酸 *tert*-ブチルおよび4-メトキシベンゾイルクロリドから調製した3-(4-メトキシフェニル)-3-オキソプロパンニトリル、および2-ヒドラジノピリジンから、参考例2-4と同様の方法により、表題化合物(収量3.48g、収率95%)を得た。

10 NMR (CDCl₃) δ : 3.85 (3H, s), 5.80 (1H, s), 5.99 (2H, br s),
6.94 (2H, ddd, J=1.2Hz, 3.0Hz, 8.8Hz), 7.08 (1H, ddd, J=1.0Hz, 5.0Hz, 7.2Hz),
7.75-7.84 (3H, m), 8.11 (1H, td, J=1.0Hz, 8.4Hz), 8.33
(1H, ddd, J=1.0Hz, 1.8Hz, 5.0Hz)。

15 参考例 2-73 2-[[3-メチル-1-(3-ピリジニルメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]安息香酸

2-(2-オキソプロピル)-4H-3,1-ベンズオキサジン-4-オン
(11.2g、55.1mmol)、および参考例2-2と同様の方法により3-クロロメチルピリジンから調製した3-ヒドラジノメチルピリジン(7.44g、60.4mmol)のエタノール(50mL)溶液を1時間加熱還流した。
20 反応液を室温まで冷却後、析出した粗結晶を濾取した。これをエタノールで洗浄後風乾して、表題化合物(収量11.3g、収率67%)を得た。

融点 180-183°C (エタノールから再結晶)。

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.18 (3H, s), 5.18 (2H, s), 6.05 (1H, s),
25 6.75-6.92 (2H, m), 7.28-7.44 (2H, m), 7.49-7.58 (1H, m), 7.89
(1H, dd, J=1.5Hz, 8.1Hz), 8.40 (1H, s), 8.46 (1H, dd, J=1.5Hz, 4.8Hz), 9.66
(1H, br s)。

元素分析値：C₁₇H₁₆N₄O₂として

計算値：C, 66.22 ; H, 5.23 ; N, 18.17。

実測値 : C, 66.02 ; H, 5.09 ; N, 18.30。

参考例 2-74 2-〔〔3-メチルー1-(4-ピリジニルメチル)-1H-ピラゾール-5-イル〕アミノ〕安息香酸

5 2-(2-オキソプロピル)-4H-3, 1-ベンズオキサジン-4-オン
(9.04 g, 44.5 mmol)、および参考例 2-2 と同様の方法により 4-クロロメチルピリジンから調製した 4-ヒドラジノメチルピリジン (6.03 g, 49 mmol) のエタノール (50 mL) 溶液を 1 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、析出した粗結晶を濾取した。これをエタノールで洗浄後風乾して、表題化合物 (収量 7.66 g、収率 56%) を得た。

10 融点 235-238°C (エタノールから再結晶)。

元素分析値 : $C_{17}H_{16}N_4O_2$ として

計算値 : C, 66.22 ; H, 5.23 ; N, 18.17。

実測値 : C, 66.24 ; H, 4.98 ; N, 18.37。

15

参考例 2-75 2-〔〔3-メチルー1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル〕アミノ〕ニコチン酸

参考例 2-5 と同様の方法により、2-クロロニコチン酸および 3-メチルー1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イルアミンから表題化合物を得た (収率 72%)

20 融点 252-254°C (エタノールから再結晶)。

NMR (DMSO- d_6) δ : 2.26 (3H, s) , 7.00 (1H, dd, J=4.6Hz, 7.6Hz) ,
7.07 (1H, s) , 7.32 (1H, ddd, J=1.4Hz, 5.0Hz, 7.0Hz) , 7.89 (1H, d, J=8.4Hz) ,
7.95-8.04 (1H, m) , 8.32 (1H, dd, J=2.0Hz, 7.6Hz) , 8.48-8.54 (2H, m) , 13.28
25 (1H, br s) , hidden (1H) 。

元素分析値 : $C_{15}H_{13}N_5O_2$ として

計算値 : C, 57.24 ; H, 3.52 ; N, 17.80。

実測値 : C, 57.13 ; H, 3.46 ; N, 17.72。

実施例 2-1 4-クロロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン

2-[[3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル] アミノ] 安息香酸 (50.2 g、0.17 mol) のオキシ塩化リン (120 mL、1.27 mol) 溶液を 1 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、
5 反応溶媒を減圧下で濃縮留去して、残渣を氷水に注いだ。水酸化ナトリウム溶液を加えて塩基性にした後、有機物をクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水および水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メ
10 タノール=98：2) で精製して、表題化合物 (収量 21.5 g、収率 43%) を得た。

融点 157-159°C (酢酸エチル/ヘキサンから再結晶)。

NMR (CDCl₃) δ : 3.00 (3H, s), 7.21-7.25 (1H, m), 7.60-7.64

(1H, m), 7.78-7.87 (1H, m), 7.90-7.99 (1H, m), 8.18

(1H, dd, J=0.8Hz, 8.4Hz), 8.41 (1H, dt, J=0.8Hz, 7.6Hz), 8.68

(1H, d, J=4.8Hz), 8.85 (1H, d, J=8.4Hz)。

元素分析値：C₁₆H₁₁ClN₄として

計算値：C, 65.20; H, 3.76; N, 19.01; Cl, 12.03。

実測値：C, 65.22; H, 3.73; N, 19.13; Cl, 11.76。

実施例 2-2 3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-4-イルアミン

4-クロロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン (1.44 g、4.89 mmol) およびアジ化ナトリウム (0.35 g、5.37 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液を 100°C で 30 分間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却後、水に注ぎ、有機物をクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水および水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣のエタノール (70 mL) 溶液に 10% パラジウム炭素 (2 g、50% 含水量) を加え、混

合物を室温で水素雰囲気下 1 時間攪拌した。反応液を濾過して触媒を除去した後、濾液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝95：5）で精製して、表題化合物（収量 760 mg、収率 57%）を得た。

- 5 融点 210–213°C（メタノール／酢酸エチル／ヘキサンから再結晶）。
NMR（CDCl₃） δ ：2.80（3H, s），5.60（2H, br s），7.13–7.22（1H, m），7.29–7.40（1H, m），7.63–7.75（1H, m），7.80–7.95（2H, m），7.98–8.05（1H, m），8.60–8.67（1H, m），8.90–8.98（1H, m）。

元素分析値：C₁₆H₁₃N₅として

- 10 計算値：C，69.80；H，4.76；N，25.44。

実測値：C，69.61；H，4.70；N，25.30。

実施例 2–3 3–メチルー1–（2–ピリジニル）–1H–ピラゾロ [3, 4–b] キノリン–4–イルアミン 塩酸塩

- 15 3–メチルー1–（2–ピリジニル）–1H–ピラゾロ [3, 4–b] キノリン–4–イルアミン（1.56 g、5.65 mmol）のエタノール（5 mL）溶液に、4 規定塩酸／酢酸エチル溶液（10 mL）を加え、溶媒を減圧下で濃縮した。得られた残渣をエタノールから再結晶して、表題化合物（収量 1.41 g、収率 80%）を得た。

- 20 融点 268–271°C（エタノールから再結晶）。
NMR（DMSO–d₆） δ ：2.85（3H, s），7.46–7.52（1H, m），7.59–7.67（1H, m），7.92–8.04（2H, m），8.09–8.18（1H, m），8.44（1H, d, J=8.4Hz），8.68–8.70（1H, m），8.82–8.87（2H, m），9.85（2H, br s）。

元素分析値：C₁₆H₁₃N₅・HCl・1.6H₂Oとして

- 25 計算値：C，56.42；H，5.09；N，20.56；Cl，10.41。

実測値：C，56.20；H，5.01；N，20.60；Cl，10.39。

実施例 2–4 N–メチルーN–〔3–メチルー1–（2–ピリジニル）–1H–ピラゾロ [3, 4–b] キノリン–4–イル〕アミン 塩酸塩

4-クロロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン(0.8 g、2.71 mmol)の40%メチルアミンメタノール(21 mL、0.27 mol)溶液を、ステンレス製封管中100℃で4時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却後、反応溶媒を減圧下で濃縮留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=98：2)で精製して、オイル状のN-メチル-N-[3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン-4-イル]アミンを得た。このエタノール(10 mL)溶液に、飽和塩酸/エタノール溶液(10 mL)を加え、溶媒を減圧下で濃縮した。得られた残渣をメタノール/酢酸エチルから再結晶して、表題化合物(収量0.63 g、収率64%)を得た。

融点 229-232℃(酢酸エチル/メタノールから再結晶)。

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.84 (3H, s) , 3.57 (3H, s) , 7.45-7.62

(2H, m) , 7.87-8.00 (2H, m) , 8.14 (1H, d, J=1.8Hz, 7.3Hz) , 8.34

(1H, d, J=8.1Hz) , 8.55-8.71 (1H, m) , 8.72-8.82 (1H, m) , 10.40 (1H, br s)。

元素分析値 : C₁₇H₁₅N₅ · 1.5 HCl · H₂Oとして

計算値 : C, 56.40 ; H, 5.15 ; N, 19.34。

実測値 : C, 56.29 ; H, 5.10 ; N, 19.08。

実施例 2-5 N-シクロプロピル-N-[3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン-4-イル]アミン 塩酸塩
4-クロロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン(0.7 g、2.37 mmol)およびシクロプロピルアミン(0.7 g、73.6 mmol)のテトラヒドロフラン(20 mL)溶液を、ステンレス製封管中100℃で一晩加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却後、反応溶媒を減圧下で濃縮留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=93：7)で精製して、N-シクロプロピル-N-[3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン-4-イル]アミンを得た。このエタノール(10 mL)溶液に、飽和塩酸/エタノール溶液(10 mL)を加え、溶媒を減圧下で濃縮した。得られた残渣

をメタノール／酢酸エチルから再結晶して、表題化合物（収量 0.52 g、収率 56%）を得た。

融点 208–211°C（酢酸エチル／メタノールから再結晶）。

NMR（DMSO-d₆） δ：0.95–1.20（4H, m），2.88（3H, s），3.55

5 (1H, m)，7.45–7.65（2H, m），7.92–8.03（2H, m），8.15（1H, t, J=7.7Hz），
8.40（1H, d, J=9.2Hz），8.67–8.75（1H, m），8.80–8.91（1H, m），9.80（1H, br
s）。

元素分析値：C₁₉H₁₇N₅・HCl・2H₂Oとして

計算値：C，58.84；H，5.72；N，18.06。

10 実測値：C，59.14；H，5.44；N，17.83。

実施例 2–6 N–〔3–メチル–1–（2–ピリジニル）–1H–ピラゾ
ロ〔3，4–b〕キノリン–4–イル〕–N–プロピルアミン

15 4–クロロ–3–メチル–1–（2–ピリジニル）–1H–ピラゾロ〔3，4
–b〕キノリン（1.47 g、5.00 mmol）およびプロピルアミン（2.
96 g、50.0 mmol）を、ステンレス製封管中 100°C で 6 時間加熱攪拌
した。反応液を室温まで冷却後、反応混合物を水に注ぎ、有機物を酢酸エチルで
抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減
20 圧下で溶媒を留去した。得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフ
ィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）で精製し、得られた結晶を酢酸エチル／
ヘキサンから再結晶することにより、表題化合物（収量 1.14 g、収率 7
2%）を得た。

融点 121–122°C（酢酸エチル／ヘキサンから再結晶）。

NMR（CDCl₃） δ：1.08（3H, t, J=7.4Hz），1.73–1.92（2H, m），2.91

25 (3H, s)，3.81（2H, dt, J=5.4Hz, 7.0Hz），5.17（1H, br t），7.17
（1H, ddd, J=0.8Hz, 4.8Hz, 7.4Hz），7.26–7.34（1H, m），7.65
（1H, ddd, J=1.4Hz, 6.6Hz, 8.8Hz），7.89（1H, ddd, J=2.2Hz, 7.4Hz, 8.4Hz），8.00
（1H, dd, J=1.4Hz, 8.8Hz），8.15（1H, d, J=8.8Hz），8.63
（1H, ddd, J=0.8Hz, 2.2Hz, 4.8Hz），8.97（1H, d, J=8.4Hz）。

元素分析値：C₁₉H₁₉N₅として

計算値：C, 71.90 ; H, 6.03 ; N, 22.07。

実測値：C, 71.79 ; H, 6.17 ; N, 22.12。

5 実施例 2-7 N-ブチル-N-[3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン-4-イル]アミン

実施例 2-6 と同様の方法により、4-クロロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリンおよびブチルアミンから表題化合物を得た(収率 68%)。

10 融点 97-99℃(酢酸エチル/ヘキサンから再結晶)。

NMR (CDCl₃) δ : 0.99 (3H, t, J=7.0Hz) , 1.41-1.59 (2H, m) , 1.71-1.85 (2H, m) , 2.90 (3H, s) , 3.84 (2H, dt, J=5.2Hz, 7.0Hz) , 5.15 (1H, br t) , 7.17 (1H, ddd, J=1.2Hz, 4.8Hz, 7.4Hz) , 7.26-7.34 (1H, m) , 7.65 (1H, ddd, J=1.4Hz, 6.8Hz, 8.6Hz) , 7.89 (1H, ddd, J=2.2Hz, 7.4Hz, 8.4Hz) , 8.01 (1H, dd, J=1.4Hz, 8.6Hz) , 8.14 (1H, dd, J=1.4Hz, 8.8Hz) , 8.63 (1H, ddd, J=0.8Hz, 2.2Hz, 4.8Hz) , 8.97 (1H, dd, J=1.2Hz, 8.4Hz) 。

15 元素分析値：C₂₀H₂₁N₅として

計算値：C, 72.48 ; H, 6.39 ; N, 21.13。

実測値：C, 72.28 ; H, 6.37 ; N, 21.09。

20

実施例 2-8 N, N-ジメチル-N-[3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン-4-イル]アミン

4-クロロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン (1.00g、3.39mmol) を 2 モルジメチルアミンテトラヒドロフラン (5.00mL、10.0mmol) 溶液に加え、封管中 100℃で一晩加熱撹拌した。反応液を室温まで冷却後、反応混合物を水に注ぎ、有機物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=9:1)で精製し

25

て、表題化合物（収量 1.00 g、収率 97%）を得た。

融点 98-101°C（酢酸エチル／ヘキサンから再結晶）。

NMR (CDCl₃) δ : 2.89 (3H, s) , 3.39 (6H, s) , 7.16-7.22 (1H, m) ,

7.37-7.45 (1H, m) , 7.66-7.74 (1H, m) , 7.87-7.96 (1H, m) , 8.12

5 (1H, d, J=9.0Hz) , 8.22 (1H, d, J=7.3Hz) , 8.64-8.67 (1H, m) , 8.94

(1H, d, J=8.4Hz) 。

元素分析値 : C₁₈H₁₇N₅として

計算値 : C, 71.27 ; H, 5.65 ; N, 23.09。

実測値 : C, 71.25 ; H, 5.64 ; N, 23.02。

10

実施例 2-9 N-メチル-N-[3-メチル-1-(2-ピリジニル)-
1H-ピラゾロ[3,4-b]キノリン-4-イル]-N-プロピルアミン

実施例 2-6 と同様の方法により、4-クロロ-3-メチル-1-(2-ピリ
ジニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]キノリンおよびN-メチル-N-プロ
15 ピルアミンから表題化合物を得た（収率 64%）。

融点 110-112°C（酢酸エチル／ヘキサンから再結晶）。

NMR (CDCl₃) δ : 0.89 (3H, t, J=7.4Hz) , 1.60-1.82 (2H, m) , 2.89

(3H, s) , 3.34 (3H, s) , 3.57 (2H, t, J=7.4Hz) , 7.19

(1H, ddd, J=1.0Hz, 4.8Hz, 7.4Hz) , 7.41 (1H, ddd, J=1.4Hz, 6.6Hz, 8.8Hz) , 7.70

20 (1H, ddd, J=1.4Hz, 6.6Hz, 8.6Hz) , 7.91 (1H, ddd, J=1.8Hz, 7.4Hz, 8.4Hz) ,

8.10-8.21 (2H, m) , 8.65 (1H, ddd, J=1.0Hz, 1.8Hz, 4.8Hz) , 8.94

(1H, td, J=1.0Hz, 8.4Hz) 。

元素分析値 : C₂₀H₂₁N₅として

計算値 : C, 72.48 ; H, 6.39 ; N, 21.13。

25 実測値 : C, 72.47 ; H, 6.50 ; N, 21.15。

実施例 2-10 N-ブチル-N-メチル-[3-メチル-1-(2-ピリ
ジニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]キノリン-4-イル]アミン

実施例 2-6 と同様の方法により、4-クロロ-3-メチル-1-(2-ピリ

ジニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリンおよびN-ブチル-N-メチルアミンから表題化合物を得た (収率55%)。

融点85-87℃ (酢酸エチル/ヘキサンから再結晶)。

NMR (CDCl₃) δ : 0.87 (3H, t, J=7.4Hz), 1.22-1.40 (2H, m), 1.60-1.75 (2H, m), 2.89 (3H, s), 3.34 (3H, s), 3.60 (2H, t, J=7.6Hz), 7.19 (1H, ddd, J=1.2Hz, 5.0Hz, 7.4Hz), 7.41 (1H, ddd, J=1.4Hz, 6.6Hz, 8.8Hz), 7.70 (1H, ddd, J=1.4Hz, 6.6Hz, 8.4Hz), 7.91 (1H, ddd, J=1.8Hz, 7.4Hz, 8.4Hz), 8.10-8.20 (2H, m), 8.65 (1H, ddd, J=0.6Hz, 1.8Hz, 5.0Hz), 8.94 (1H, ddd, J=0.6Hz, 1.2Hz, 8.4Hz)。

元素分析値: C₂₁H₂₃N₅として

計算値: C, 73.02; H, 6.71; N, 20.27。

実測値: C, 72.87; H, 6.68; N, 20.22。

実施例2-11 3-メチル-4-(4-モルホリニル)-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン

4-クロロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン (1.47g、5.00mmol)、モルホリン (0.87g、10.0mmol) および炭酸カリウム (1.38g、10.0mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (20mL) 溶液を100℃で12時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却後、反応溶媒を減圧下で濃縮留去した。残渣を水に注ぎ、有機物をクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:クロロホルム=3:1) で精製して、表題化合物 (収量0.63g、収率36%) を得た。

融点203-205℃ (酢酸エチルから再結晶)。

NMR (CDCl₃) δ : 2.99 (3H, s), 3.61 (4H, t, J=4.5Hz), 4.04 (4H, t, J=4.5Hz), 7.21 (1H, ddd, J=0.8Hz, 4.8Hz, 7.4Hz), 7.47 (1H, ddd, J=0.8Hz, 6.6Hz, 8.8Hz), 7.83 (1H, ddd, J=0.8Hz, 6.6Hz, 8.8Hz), 7.92 (1H, ddd, J=1.8Hz, 7.4Hz, 8.4Hz), 8.17 (1H, dd, J=0.8Hz, 8.8Hz), 8.38

(1H, ddd, J=0.6Hz, 0.8Hz, 8.8Hz) , 8.66 (1H, ddd, J=0.6Hz, 1.8Hz, 4.8Hz) , 8.92 (1H, dd, J=0.8Hz, 8.4Hz) 。

元素分析値：C₂₀H₁₉N₅Oとして

計算値：C, 69.55 ; H, 5.54 ; N, 20.28。

5 実測値：C, 69.47 ; H, 5.43 ; N, 20.26。

実施例 2-12 3-メチルー1-(2-ピリジニル)-1,9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-b]キノリン-4-オン

10 メタンスルホン酸 (120 mL、1.85 mol) に五酸化二リン (24.0 g、0.17 mol) を加えて100℃に加熱した。同温でこの反応混合物を良く攪拌しながら、2-[[3-メチルー1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]安息香酸 (24.0 g、82 mmol) の粉末を少量づつ加えた。反応混合物を同温度下で15分間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却後、反応混合物に氷水を加えた。さらに水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性にした後、有機物をクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水および水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) で精製した。得られた結晶を酢酸エチル (300 mL) およびメタノール (300 mL) の混合溶媒に加熱溶解させた後、活性炭 (2.5 g) を加えて30分間加熱還流した。熱時濾過した後、溶媒を減圧下で濃縮留去した。残渣を酢酸エチルから再結晶して、表題化合物 (収量15.1 g、収率67%) を得た。

15 融点 199-200℃ (酢酸エチルから再結晶)。

NMR (CDCl₃) δ : 2.77 (3H, s) , 7.19-7.26 (1H, m) , 7.33

(1H, td, J=1.2Hz, 8.0Hz) , 7.44 (1H, d, J=8.0Hz) , 7.61-7.70 (1H, m) , 7.90

25 (1H, td, J=1.6Hz, 8.4Hz) , 8.02 (1H, d, J=8.4Hz) , 8.46-8.50 (2H, m) , 11.45 (1H, br s) 。

元素分析値：C₁₆H₁₂N₄Oとして

計算値：C, 69.55 ; H, 4.38 ; N, 20.28。

実測値：C, 69.47 ; H, 4.26 ; N, 20.33。

実施例 2-13 3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1,9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-4-オン

4-クロロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン (34.9 g、0.12 mol) のエタノール (500 mL) 溶液に、6規定塩酸 (50 mL、0.30 mol) を加えて2時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、反応溶媒を減圧下で濃縮留去した。残渣に水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性にした後、有機物をクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水および水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=95：5) で精製して、表題化合物 (収量25.8 g、収率79%) を得た。

実施例 2-14 3,9-ジメチル-1-(2-ピリジニル)-1,9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-4-オン

3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1,9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-4-オン (1.11 g、4.0 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (16 mL) 溶液を氷冷し、水素化ナトリウム (油性、含量60%、0.19 g、4.8 mmol) を加えて室温で1時間攪拌した。ヨードメタン (2.5 mL、40.2 mmol) を氷冷下で加えて室温でさらに16時間攪拌した。反応混合物に氷水を加えて、水酸化ナトリウム水溶液で塩基性にした後、有機物をクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水および水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル：クロロホルム=3：1：1) で精製することにより、表題化合物 (収量0.47 g、収率40%) を得た。

融点 192-193°C (酢酸エチル/ジエチルエーテルから再結晶)。

NMR (CDCl₃) δ : 2.75 (3H, s), 3.57 (3H, s), 7.30-7.48 (3H, m), 7.55-7.66 (1H, m), 7.83-8.00 (2H, m), 8.50-8.56 (2H, m)。

元素分析値：C₁₇H₁₄N₄Oとして

計算値：C, 70.33 ; H, 4.86 ; N, 19.30。

実測値：C, 70.34 ; H, 4.87 ; N, 19.41。

5 実施例 2-15 4-メトキシ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1
H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン

4-クロロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-
10 b] キノリン (1.00 g、3.39 mmol) および 28% ナトリウムメト
キシドメタノール (9.69 g、50.2 mmol) 溶液をメタノール (30 m
L) および テトラヒドロフラン (30 mL) の混合溶媒に加え、2.5 時間加熱
還流した。反応液を室温まで冷却後、反応溶媒を減圧下で濃縮留去した。残渣を
水に注ぎ、有機物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、
無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリ
カゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1 : 1 ~ 酢酸エチ
15 ル) で精製して、表題化合物 (収量 0.73 g、収率 50%) を得た。

融点 44-47 °C (酢酸エチル/ヘキサン/石油エーテルから再結晶)。

NMR (CDCl₃) δ : 2.99 (3H, s) , 4.28 (3H, s) , 7.21

(1H, ddd, J=1.1Hz, 4.8Hz, 7.4Hz) , 7.46-7.54 (1H, m) , 7.74-7.82 (1H, m) ,

7.93 (1H, ddd, J=1.8Hz, 7.4Hz, 8.6Hz) , 8.17 (1H, d, J=8.0Hz) , 8.28

20 (1H, ddd, J=0.8Hz, 1.4Hz, 8.6Hz) , 8.67 (1H, ddd, J=0.8Hz, 1.8Hz, 4.8Hz) , 8.91
(1H, d, J=8.4Hz) 。

実施例 2-16 4-エトキシ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1
H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン

25 3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1, 9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ
[3, 4-b] キノリン-4-オン (2.76 g、10 mmol) の N, N-ジ
メチルホルムアミド (30 mL) 溶液を氷冷し、水素化ナトリウム (油性、含量
60%、0.48 g、12 mmol) を加えて室温で 1 時間攪拌した。ヨードエ
タン (1.96 mL、24.5 mmol) を加えて室温でさらに 16 時間攪拌し

た。反応混合物に氷水を加えて、有機物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水および水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル：クロロホルム＝３：１：１）で精製することにより、表題化合物（収量１．０２ｇ、収率３４％）を得た。

融点１２１－１２３℃（酢酸エチル／ヘキサンから再結晶）。

NMR（CDCl₃） δ ：１．６４（３Ｈ，t，J＝７．０Hz），２．９２（３Ｈ，s），４．４７（２Ｈ，q，J＝７．０Hz），７．１６－７．２３（１Ｈ，m），７．４３－７．５３（１Ｈ，m），７．７３－７．８２（１Ｈ，m），７．８８－７．９８（１Ｈ，m），８．１３－８．３０（２Ｈ，m），８．６４－８．６９（１Ｈ，m），８．９３（１Ｈ，d，J＝８．４Hz）。

元素分析値：C₁₈H₁₆N₄Oとして

計算値：C，７１．０４；H，５．３０；N，１８．４１。

実測値：C，７０．８４；H，５．２５；N，１８．２８。

実施例２－１７ ３－メチルー４－プロポキシ－１－（２－ピリジニル）－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－b〕キノリン

実施例２－１６と同様の方法により、３－メチルー１－（２－ピリジニル）－１，９－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ〔３，４－b〕キノリン－４－オンおよび１－ヨードプロパンから表題化合物を得た（収率６２％）。

融点１０３－１０５℃（酢酸エチル／ヘキサンから再結晶）。

NMR（CDCl₃） δ ：１．２０（３Ｈ，t，J＝７．３Hz），１．９７－２．１７（２Ｈ，m），２．９２（３Ｈ，s），４．３４（２Ｈ，t，J＝６．６Hz），７．１７－７．２５（１Ｈ，m），７．４３－７．５３（１Ｈ，m），７．７２－７．８２（１Ｈ，m），７．８８－７．９８（１Ｈ，m），８．１３－８．１９（１Ｈ，m），８．２３－８．３１（１Ｈ，m），８．６４－８．６９（１Ｈ，m），８．９２（１Ｈ，d，J＝８．４Hz）。

実施例２－１８ ４－イソプロポキシ－３－メチルー１－（２－ピリジニル）－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－b〕キノリン

実施例２－１６と同様の方法により、３－メチルー１－（２－ピリジニル）－１，９－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ〔３，４－b〕キノリン－４－オンおよび２

ーヨードプロパンから表題化合物を得た（収率 37 %）。

融点 93 – 96 °C（酢酸エチル／ヘキサンから再結晶）。

NMR（CDCl₃） δ : 1.48（6H, d, J=6.4Hz）, 2.92（3H, s）, 4.89（1H, m）, 7.17–7.25（1H, m）, 7.42–7.51（1H, m）, 7.72–7.80（1H, m）, 7.88–7.98

5 （1H, m）, 8.12–8.27（2H, m）, 8.64–8.69（1H, m）, 8.93（1H, d, J=8.4Hz）。

元素分析値：C₁₉H₁₈N₄O・H₂Oとして

計算値：C, 67.84；H, 5.99；N, 16.66。

実測値：C, 67.55；H, 6.26；N, 16.66。

10 実施例 2 – 19 4 – ブトキシ – 3 – メチル – 1 – （2 – ピリジニル） – 1
H – ピラゾロ [3, 4 – b] キノリン

1 – ブタノール（5.0 g、68 mmol）のテトラヒドロフラン（15 mL）溶液を氷冷し、水素化ナトリウム（油性、含量 60 %、0.41 g、17 mmol）を加えて室温で 15 分間攪拌した。4 – クロロ – 3 – メチル – 1 – （2 –
15 ピリジニル） – 1 H – ピラゾロ [3, 4 – b] キノリン（1.0 g、3.39 mmol）を氷冷下で加えて室温でさらに 1 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、反応溶媒を減圧下で濃縮留去した。反応混合物に氷水を加えて、希塩酸で中和した後、有機物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水および水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得ら
20 れた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製することにより、表題化合物（収量 0.29 g、収率 26 %）を得た。

融点 59 – 61 °C（石油エーテル／ヘキサンから再結晶）。

NMR（CDCl₃） δ : 1.06（3H, t, J=7.3Hz）, 1.56–1.75（2H, m）, 1.95–
2.10（2H, m）, 2.91（3H, s）, 4.37（2H, t, J=6.6Hz）, 7.16–7.26（1H, m）,
25 7.43–7.54（1H, m）, 7.72–7.84（1H, m）, 7.88–7.98（1H, m）, 8.15
（1H, d, J=8.4Hz）, 8.31（1H, d, J=8.4Hz）, 8.64–8.70（1H, m）, 8.92
（1H, d, J=8.4Hz）。

実施例 2 – 20 4 – イソブトキシ – 3 – メチル – 1 – （2 – ピリジニル）

ー1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン

3-メチルー1-(2-ピリジニル)-1, 9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ
[3, 4-b] キノリン-4-オン (1.93 g, 7.0 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (30 mL) 溶液を氷冷し、水素化ナトリウム (油性、含
5 量60%、0.42 g, 10.5 mmol) を加えて室温で1時間攪拌した。ヨ
ウ化イソブチル (2.0 mL, 17.4 mmol) を加えて室温で16時間、さ
らに70°Cで8時間加熱攪拌した。反応液を冷却後、反応混合物に氷水を加えて、
有機物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水および水で洗浄した後、無
水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣を塩基性
10 シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル: クロロホルム =
3: 1: 1) で精製することにより、表題化合物 (収量0.54 g、収率2
3%) を得た。

融点 117-120°C (酢酸エチル/ヘキサンから再結晶)。

NMR (CDCl₃) δ: 1.22 (6H, d, J=6.8Hz), 2.30 (1H, m), 2.91 (3H, s),
15 4.14 (2H, d, J=6.2Hz), 7.17-7.27 (1H, m), 7.44-7.52 (1H, m), 7.72-7.81
(1H, m), 7.88-7.98 (1H, m), 8.16 (1H, d, J=8.4Hz), 8.23-8.29 (1H, m),
8.64-8.68 (1H, m), 8.93 (1H, d, J=8.4Hz)。

元素分析値: C₂₀H₂₀N₄Oとして

計算値: C, 72.27; H, 6.06; N, 16.86。

20 実測値: C, 72.24; H, 6.21; N, 17.11。

実施例2-21 4-シクロペンチロキシー-3-メチルー1-(2-ピリジ
ニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン

実施例2-20と同様の方法により、3-メチルー1-(2-ピリジニル)-
25 1, 9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-4-オンおよびブ
ロモシクロペンタンから表題化合物を得た (収率19%)。

融点 102-105°C (酢酸エチル/ヘキサンから再結晶)。

NMR (CDCl₃) δ: 1.60-2.20 (8H, m), 2.92 (3H, s), 5.10-5.22

(1H, m), 7.17-7.25 (1H, m), 7.41-7.50 (1H, m), 7.70-7.80 (1H, m), 7.88-

7.98 (1H, m) , 8.14 (1H, d, J=8.8Hz) , 8.25 (1H, dd, J=1.1Hz, 8.8Hz) , 8.63-8.69 (1H, m) , 8.93 (1H, d, J=8.4Hz) 。

実施例 2-22 4-シクロヘキシロキシ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン

実施例 2-20 と同様の方法により、3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1, 9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-4-オンおよびブロモシクロヘキサンから表題化合物を得た (収率 11%) 。

融点 88-91℃ (酢酸エチル/ヘキサンから再結晶) 。

NMR (CDCl₃) δ : 1.20-2.20 (10H, m) , 2.92 (3H, s) , 4.40-4.60 (1H, m) , 7.15-7.28 (1H, m) , 7.46 (1H, t, J=7.6Hz) , 7.65-7.81 (1H, m) , 7.87-7.98 (1H, m) , 8.14 (1H, d, J=8.8Hz) , 8.26 (1H, d, J=8.8Hz) , 8.63-8.70 (1H, m) , 8.91 (1H, d, J=8.6Hz) 。

元素分析値 : C₂₂H₂₂N₄O · 1.5H₂O として

計算値 : C, 68.55 ; H, 6.54 ; N, 14.53。

実測値 : C, 68.57 ; H, 6.62 ; N, 14.40。

実施例 2-23 4-ベンジロキシ-3-メチル-6-ニトロ-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン

実施例 2-19 と同様の方法により、4-クロロ-3-メチル-6-ニトロ-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリンおよびベンジルアルコールから表題化合物を得た (収率 6%) 。

融点 178-180℃ (酢酸エチル/メタノールから再結晶) 。

NMR (CDCl₃) δ : 2.82 (3H, s) , 5.51 (2H, s) , 7.28

(1H, ddd, J=1.0Hz, 4.8Hz, 7.4Hz) , 7.42 (5H, s) , 7.96

(1H, ddd, J=1.8Hz, 7.4Hz, 8.4Hz) , 8.21 (1H, dd, J=0.8Hz, 9.6Hz) , 8.47

(1H, dd, J=2.6Hz, 9.6Hz) , 8.70 (1H, ddd, J=0.8Hz, 1.8Hz, 4.8Hz) , 8.76

(1H, ddd, J=0.8Hz, 1.0Hz, 8.4Hz) , 9.10 (1H, dd, J=0.8Hz, 2.6Hz) 。

元素分析値 : C₂₃H₁₇N₅O₃ として

計算値：C, 67.15 ; H, 4.16 ; N, 17.02。

実測値：C, 67.02 ; H, 4.05 ; N, 17.08。

実施例 2-24 3-メチルー1-(2-ピリジニル)-1,9-ジヒドロ
5 -4H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-4-チオン

3-メチルー1-(2-ピリジニル)-1,9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ
[3, 4-b] キノリン-4-オン (13.94 g、50.5 mmol) とロー
ソン試薬 (12.5 g、30.9 mmol) のトルエン (750 mL) 溶液を1
10 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、析出した粗結晶を濾取した。これ
を酢酸エチルから再結晶して、表題化合物 (収量13.11 g、収率89%) を
得た。

融点 252-253°C (酢酸エチルから再結晶)。

NMR (CDCl₃) δ : 2.96 (3H, s) , 7.23-7.28 (1H, m) , 7.37-7.50

(2H, m) , 7.65-7.73 (1H, m) , 7.88-7.97 (1H, m) , 8.05 (1H, d, J=7.6Hz) ,

15 8.51 (1H, d, J=4.2Hz) , 9.08 (1H, d, J=8.6Hz) , 12.01 (1H, br s) 。

元素分析値：C₁₆H₁₂N₄Sとして

計算値：C, 65.73 ; H, 4.14 ; N, 19.16。

実測値：C, 65.53 ; H, 4.10 ; N, 19.04。

20 実施例 2-25 4-(イソプロピルスルファニル)-3-メチルー1-
(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン

下記実施例 2-27と同様の方法により、3-メチルー1-(2-ピリジニ
ル)-1,9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-4-チオン
および2-ヨードプロパンから表題化合物を得た (収率72%) 。

25 融点 113-114°C (イソプロピルエーテル/ヘキサンから再結晶) 。

NMR (CDCl₃) δ : 1.29 (6H, d, J=7.0Hz) , 3.08 (3H, s) , 3.42-3.55

(1H, m) , 7.19-7.27 (1H, m) , 7.55-7.63 (1H, m) , 7.76-7.85 (1H, m) , 7.90-

7.99 (1H, m) , 8.20 (1H, dd, J=0.8Hz, 8.4Hz) , 8.66-8.70 (1H, m) , 8.75

(1H, dd, J=0.8Hz, 8.5Hz) , 8.89 (1H, d, J=8.4Hz) 。

元素分析値：C₁₉H₁₈N₄Sとして

計算値：C, 68.24 ; H, 5.42 ; N, 16.75。

実測値：C, 68.36 ; H, 5.59 ; N, 16.54。

5 実施例 2-26 4-(イソプロピルスルフィニル)-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン

下記実施例 2-28 と同様の方法により、4-(イソプロピルスルファニル)-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリンおよびメタクロロ過安息香酸から表題化合物を得た(収率 82%)。

10 融点 125-126℃(酢酸エチルから再結晶)。

NMR (CDCl₃) δ : 1.06 (3H, d, J=7.0Hz) , 1.62 (3H, d, J=7.0Hz) , 2.97 (3H, s) , 3.71-3.85 (1H, m) , 7.25-7.31 (1H, m) , 7.56-7.65 (1H, m) , 7.83-7.91 (1H, m) , 7.93-8.02 (1H, m) , 8.27 (1H, dd, J=0.6Hz, 8.2Hz) , 8.68-8.71 (1H, m) , 8.82 (1H, d, J=8.4Hz) , 9.27-9.34 (1H, m) 。

15

実施例 2-27 3-メチル-4-(プロピルスルファニル)-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン

3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1, 9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン-4-チオン(4.04g、13.8mmol)、1-ヨードプロパン(6.80mL、69.7mmol)および炭酸カリウム(3.79g、27.5mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(25mL)溶液を室温で8時間攪拌した。反応溶媒を減圧下で濃縮留去した。残渣に水を加えた後、有機物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣を酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して、表題化合物(収量 3.83g、収率 83%)を得た。

25

融点 91-93℃(酢酸エチル/ヘキサンから再結晶)。

NMR (CDCl₃) δ : 0.93 (3H, t, J=7.4Hz) , 1.53-1.64 (2H, m) , 2.99 (2H, t, J=7.2Hz) , 3.09 (3H, s) , 7.19-7.25 (1H, m) , 7.55-7.64 (1H, m) , 7.76-7.85 (1H, m) , 7.89-7.98 (1H, m) , 8.20 (1H, d, J=8.4Hz) , 8.66-8.69

(1H, m) , 8.73 (1H, dd, J=0.8Hz, 8.8Hz) , 8.89 (1H, d, J=8.2Hz) 。

元素分析値：C₁₉H₁₈N₄S・H₂Oとして

計算値：C, 64.75 ; H, 5.72 ; N, 15.90。

実測値：C, 64.48 ; H, 5.79 ; N, 15.90。

5

実施例 2-28 3-メチルー4-(プロピルスルフィニル)-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン

メタクロロ過安息香酸(0.96g、5.6mmol)のクロロホルム(55mL)溶液を3-メチルー4-プロピルスルファニルー1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン(1.54g、4.6mmol)のクロロホルム(55mL)溶液に氷冷下(0℃)滴下し、さらに同温で2.5時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：クロロホルム：酢酸エチル=2：1：1～1：1：1)で精製することにより、表題化合物(収量0.84g、収率52%)を得た。

融点125-127℃(酢酸エチルから再結晶)。

NMR(CDC1₃) δ : 1.30 (3H, t, J=7.2Hz) , 1.75-2.05 (2H, m) , 2.96 (3H, s) , 3.02-3.16 (1H, m) , 3.58-3.71 (1H, m) , 7.24-7.31 (1H, m) , 7.57-7.66 (1H, m) , 7.83-7.91 (1H, m) , 7.93-8.01 (1H, m) , 8.27 (1H, d, J=8.4Hz) , 8.68-8.71 (1H, m) , 8.82 (1H, dd, J=0.8Hz, 7.8Hz) , 9.36 (1H, d, J=8.4Hz) 。

実施例 2-29 4-クロロ-3, 5-ジメチルー1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン

2-アミノ-6-メチル安息香酸(20g、0.132mol)のアセトン(100mL)溶液に、ジケテン(15.3mL、0.198mol)を室温下で滴下して一晩室温で攪拌した。反応溶媒および過剰のジケテンを減圧下で濃縮留去して、残渣に四塩化炭素(80mL)を注ぎ、さらに無水酢酸(27g、0.265mol)を加えて3時間加熱還流した。反応溶媒および過剰の無水酢酸を

減圧下で濃縮留去して生じた粉末を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄することにより、粗 5-メチルー 2- (2-オキソプロピル) -4H-3, 1-ベンズオキサジン-4-オン (収量 13.75 g、収率 48%) を得た。本品 (12.99 g、0.06 mol) および 2-ヒドラジノピリジン (7.18 g、0.066 mol) のエタノール (100 mL) 溶液を 1 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、反応溶媒を減圧下で濃縮留去した。残渣のオキシ塩化リン (45.8 g、0.3 mol) 溶液を 100°C で 1 時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却後、反応溶媒を減圧下で濃縮留去して、残渣を氷水に注いだ。水酸化ナトリウム溶液を加えて塩基性にした後、有機物をクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水および水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: メタノール=98:2) で精製して、表題化合物 (収量 4.4 g、収率 24%) を得た。

融点 167-169°C (酢酸エチル/メタノールから再結晶)。

NMR (CDCl₃) δ : 2.98 (3H, s), 3.08 (3H, s), 7.18-7.33 (2H, m), 7.60 (1H, q, J=7.1Hz), 7.87-7.97 (1H, m), 8.01 (1H, d, J=8.1Hz), 8.64-8.70 (1H, m), 8.83 (1H, d, J=8.4Hz)。

元素分析値: C₁₇H₁₃ClN₄として

計算値: C, 66.13; H, 4.24; N, 18.15; Cl, 11.48。

実測値: C, 66.18; H, 4.22; N, 18.17; Cl, 11.54。

実施例 2-30 3, 5-ジメチルー 1- (2-ピリジニル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-4-イルアミン

実施例 2-2 と同様の方法により、4-クロロ-3, 5-ジメチルー 1- (2-ピリジニル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリンおよびアジ化ナトリウムから表題化合物を得た (収率 58%)。

融点 252-255°C (メタノールから再結晶)。

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.82 (3H, s), 2.99 (3H, s), 6.73 (2H, br s), 7.04 (1H, d, J=6.2Hz), 7.22-7.31 (1H, m), 7.47 (1H, t, J=7.3Hz), 7.63

(1H, d, J=8.8Hz) , 7.93-8.07 (1H, m) , 8.50-8.56 (1H, m) , 8.71

(1H, d, J=8.4Hz) 。

元素分析値：C₁₇H₁₅N₅として

計算値：C, 70.57 ; H, 5.23 ; N, 24.21。

5 実測値：C, 70.79 ; H, 5.17 ; N, 23.81。

実施例 2-31 3, 5-ジメチルー1-(2-ピリジニル)-1, 9-ジ
ヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-4-オン

4-クロロ-3, 5-ジメチルー1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ
10 [3, 4-b] キノリン (1.65 g、5.34 mmol)、ヨウ化ナトリウム
(0.96 g、6.41 mmol) および濃塩酸 (1 mL) のジメチルスルホキ
シド (20 mL) 溶液を 100℃で2時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却
後、残渣を水に注いだ。水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性にした後、有機
物を 10%メタノール/クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水および水
15 で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得ら
れた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン=9
0：10) で精製して、表題化合物 (収量 1.13 g、収率 73%) を得た。
融点 183-186℃ (酢酸エチルから再結晶) 。

NMR (CDCl₃) δ : 2.73 (3H, s) , 2.99 (3H, s) , 7.01 (1H, d, J=7.3Hz) ,
20 7.15-7.28 (2H, m) , 7.44 (1H, t, J=7.9Hz) , 7.82-8.02 (2H, m) , 8.43-8.49
(1H, m) , 11.18 (1H, br s) 。

元素分析値：C₁₇H₁₄N₄Oとして

計算値：C, 70.33 ; H, 4.86 ; N, 19.36。

実測値：C, 70.46 ; H, 4.87 ; N, 19.27。

25

実施例 2-32 4-クロロ-3, 6-ジメチルー1-(2-ピリジニル)
-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン

実施例 2-1 と同様の方法により、5-メチルー2-[[3-メチルー1-(
(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル] アミノ] 安息香酸から表題

化合物を得た（収率56％）。

融点158－160℃（酢酸エチルから再結晶）。

NMR（CDCl₃） δ ：2.61（3H, s），2.99（3H, s），7.19-7.28（1H, m），
7.65（1H, dd, J=1.8Hz, 8.8Hz），7.88-7.98（1H, m），8.07（1H, d, J=8.8Hz），
8.13（1H, br s），8.64-8.70（1H, m），8.82（1H, d, J=8.4Hz）。

元素分析値：C₁₇H₁₃ClN₄・1.5H₂Oとして

計算値：C, 60.81；H, 4.80；N, 16.69。

実測値：C, 60.90；H, 4.88；N, 16.81。

10 実施例2-33 3, 6-ジメチルー1-(2-ピリジニル)-1H-ピラ
ゾロ〔3, 4-b〕キノリン-4-イルアミン 塩酸塩

実施例2-2および2-3と同様の方法により、4-クロロ-3, 6-ジメチ
ルー1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕キノリンおよびア
ジ化ナトリウムから表題化合物を得た（収率62％）。

15 融点287－290℃（エタノールから再結晶）。

NMR（DMSO-d₆） δ ：2.50（3H, s），2.82（3H, s），7.42-7.50
（1H, m），7.73-7.81（1H, m），7.89（1H, d, J=8.1Hz），8.05-8.15（1H, m），
8.29（1H, d, J=8.4Hz），8.60-8.68（2H, m），9.80（2H, br s）。

元素分析値：C₁₇H₁₅N₅・HCl・H₂Oとして

20 計算値：C, 59.39；H, 5.28；N, 20.37。

実測値：C, 59.01；H, 5.29；N, 20.25。

実施例2-34 3, 6-ジメチルー1-(2-ピリジニル)-1, 9-ジ
ヒドロ-4H-ピラゾロ〔3, 4-b〕キノリン-4-オン

25 実施例2-12と同様の方法により、5-メチルー2-〔〔3-メチルー1-
（2-ピリジニル）-1H-ピラゾール-5-イル〕アミノ〕安息香酸から表題
化合物を得た（収率57％）。

融点198－200℃（エタノールから再結晶）。

NMR（CDCl₃） δ ：2.47（3H, s），2.76（3H, s），7.17-7.25（1H, m），

7.34 (1H, d, J=8.4Hz) , 7.46 (1H, dd, J=1.8Hz, 8.4Hz) , 7.78-8.12 (2H, m) ,
8.25 (1H, s) , 8.45-8.50 (1H, m) , 11.38 (1H, br s) 。

実施例 2-35 4-クロロ-3, 8-ジメチル-1-(2-ピリジニル)
5 -1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン

参考例 2-3 および実施例 2-1 と同様の方法により、8-メチル-2-(2-
オキソプロピル)-4H-3, 1-ベンズオキサジンを 4-オンおよび 2-ヒ
ドラジノピリジンから表題化合物を得た (収率 54%) 。

融点 170-172°C (酢酸エチルから再結晶) 。

10 NMR (CDCl₃) δ : 2.87 (3H, s) , 3.00 (3H, s) , 7.20-7.28 (1H, m) ,
7.48 (1H, dd, J=6.9Hz, 8.4Hz) , 7.68 (1H, d, J=6.9Hz) , 7.90-8.00 (1H, m) ,
8.21-8.30 (1H, m) , 8.65-8.73 (1H, m) , 9.04 (1H, d, J=8.4Hz) 。

元素分析値 : C₁₇H₁₃ClN₄として

計算値 : C, 66.13 ; H, 4.24 ; N, 18.15 ; Cl, 11.48。

15 実測値 : C, 66.00 ; H, 4.08 ; N, 18.02 ; Cl, 11.43。

実施例 2-36 3, 8-ジメチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラ
ゾロ [3, 4-b] キノリン-4-イルアミン

20 実施例 2-2 と同様の方法により、4-クロロ-3, 8-ジメチル-1-(2-
ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリンおよびアジ化ナトリウ
ムから表題化合物を得た (収率 67%) 。

融点 208-211°C (エタノールから再結晶) 。

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.69 (3H, s) , 2.82 (3H, s) , 7.15-7.32

25 (2H, m) , 7.39 (2H, br s) , 7.56 (1H, d, J=6.6Hz) , 7.95-8.05 (1H, m) , 8.29
(1H, d, J=8.1Hz) , 8.50-8.55 (1H, m) , 8.90-9.10 (1H, m) 。

実施例 2-37 3, 8-ジメチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラ
ゾロ [3, 4-b] キノリン-4-イルアミン 塩酸塩

実施例 2-3 と同様の方法により、3, 8-ジメチル-1-(2-ピリジニル)

ー1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-4-イルアミンから表題化合物を得た (収率57%)。

融点283-286℃ (エタノールから再結晶)。

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.59 (3H, s), 2.77 (3H, s), 3.36 (2H, br s),
 5 7.30-7.55 (2H, m), 7.62-7.82 (1H, m), 8.00-8.20 (2H, m), 8.50-8.70
 (2H, m)。

元素分析値: C₁₇H₁₅N₅・HCl・0.5H₂Oとして

計算値: C, 60.99; H, 5.12; N, 20.92; Cl, 10.59。

実測値: C, 61.38; H, 4.96; N, 20.71; Cl, 10.64。

10

実施例2-38 3, 8-ジメチルー1-(2-ピリジニル)-1, 9-ジ
 ヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-4-オン

実施例2-13と同様の方法により、4-クロロ-3, 8-ジメチルー1-
 (2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリンから表題化合物を
 15 得た (収率72%)。

融点241-243℃ (エタノールから再結晶)。

NMR (CDCl₃) δ : 2.57 (3H, s), 2.75 (3H, s), 7.17-7.30 (2H, m),
 7.49 (1H, d, J=7.3Hz), 7.84-7.92 (1H, m), 8.00 (1H, d, J=8.4Hz), 8.32
 (1H, d, J=7.3Hz), 8.46 (1H, d, J=4.0Hz), 11.59 (1H, br s)。

20

元素分析値: C₁₇H₁₄N₄Oとして

計算値: C, 70.33; H, 4.86; N, 19.36。

実測値: C, 70.25; H, 4.65; N, 19.21。

25

実施例2-39 4-クロロ-3-メチルー1-(2-ピリジニル)-6-
 (トリフルオロメチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン

2-[[3-メチルー1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イ
 ル] アミノ]-5-(トリフルオロメチル) 安息香酸 (14.0g、38.6m
 mol) のオキシ塩化リン (27.4mL、294mmol) 溶液を1時間加熱
 還流した。反応液を室温まで冷却後、反応溶媒を減圧下で濃縮留去して、残渣を

氷水に注いだ。水酸化ナトリウム溶液を加えて中和した後、有機物をクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水および水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：クロロホルム＝１：１～クロロホルム）で精製して、
 5 表題化合物（収量 7.07 g、収率 50%）を得た。

融点 206℃（酢酸エチル／メタノールから再結晶）。

NMR (CDCl₃) δ : 3.01 (3H, s) , 7.28 (1H, ddd, J=1.0Hz, 4.8Hz, 7.4Hz) ,
 7.91-7.99 (2H, m) , 8.27 (1H, d, J=9.2Hz) , 8.68-8.77 (3H, m) 。

元素分析値：C₁₇H₁₀ClF₃N₄として

10 計算値：C, 56.29 ; H, 2.78 ; N, 15.45 ; Cl, 9.77 ; F, 15.71。

実測値：C, 56.23 ; H, 3.00 ; N, 15.23 ; Cl, 9.62 ; F, 15.70。

実施例 2-40 3-メチルー1-(2-ピリジニル)-6-(トリフルオ
 ロメチル)-1,9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-b]キノリン-4-
 15 オン

4-クロロ-3-メチルー1-(2-ピリジニル)-6-(トリフルオロメチ
 ル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]キノリン (6.50 g、17.9 mmol)
 1) のエタノール (300 mL) 溶液に、6規定塩酸 (10 mL、60 mmol)
 1) を加えて 5 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、析出した結晶を濾
 20 取した。これをエタノールで洗浄後風乾し、得られた結晶をエタノールから再結
 晶して、表題化合物（収量 4.69 g、収率 76%）を得た。

融点 250-251℃（エタノールから再結晶）。

NMR (CDCl₃) δ : 2.74 (3H, s) , 7.26 (1H, ddd, J=1.2Hz, 5.0Hz, 7.2Hz) ,
 7.53 (1H, d, J=8.8Hz) , 7.84 (1H, dd, J=2.0Hz, 8.8Hz) , 7.92

25 (1H, ddd, J=1.8Hz, 7.2Hz, 8.4Hz) , 8.03 (1H, ddd, J=1.0Hz, 1.2Hz, 8.4Hz) , 8.49
 (1H, ddd, J=1.0Hz, 1.8Hz, 5.0Hz) , 8.75 (1H, d, J=2.0Hz) , 11.65 (1H, br s) 。

元素分析値：C₁₇H₁₁F₃N₄Oとして

計算値：C, 59.31 ; H, 3.22 ; N, 16.27 ; F, 16.55。

実測値：C, 59.23 ; H, 3.40 ; N, 16.00 ; F, 16.59。

実施例 2-41 4-クロロ-6-メトキシ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン

実施例 2-1 と同様の方法により、5-メトキシ-2-[[3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]安息香酸から表題化合物を得た(収率 75%)。

融点 186-187°C (酢酸エチル/メタノールから再結晶)。

NMR (CDCl₃) δ : 2.98 (3H, s), 4.01 (3H, s), 7.22

(1H, ddd, J=1.0Hz, 4.8Hz, 7.2Hz), 7.48 (1H, dd, J=2.8Hz, 9.2Hz), 7.53

(1H, d, J=2.8Hz), 7.92 (1H, ddd, J=1.8Hz, 7.2Hz, 8.4Hz), 8.06

(1H, dd, J=1.0Hz, 8.4Hz), 8.67 (1H, dd, J=1.0Hz, 4.8Hz), 8.80

(1H, dd, J=1.0Hz, 9.2Hz)。

元素分析値: C₁₇H₁₃ClN₄O として

計算値: C, 62.87; H, 4.03; N, 17.25; Cl, 10.92。

実測値: C, 62.84; H, 4.14; N, 17.32; Cl, 10.88。

実施例 2-42 6-メトキシ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン-4-イルアミン

実施例 2-2 と同様の方法により、4-クロロ-6-メトキシ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリンおよびアジ化ナトリウムから表題化合物を得た(収率 61%)。

融点 267-268°C (エタノールから再結晶)。

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.82 (3H, s), 3.91 (3H, s), 7.25

(1H, ddd, J=0.8Hz, 4.8Hz, 7.4Hz), 7.28 (2H, br s), 7.35

(1H, dd, J=2.8Hz, 9.4Hz), 7.73 (1H, d, J=9.4Hz), 7.77 (1H, d, J=2.8Hz),

7.98 (1H, ddd, J=2.0Hz, 7.4Hz, 8.4Hz), 8.52 (1H, ddd, J=0.8Hz, 2.0Hz, 4.8Hz),

8.71 (1H, d, J=8.4Hz)。

元素分析値: C₁₇H₁₅N₅O として

計算値: C, 66.87; H, 4.95; N, 22.94。

実測値：C, 66.84 ; H, 4.91 ; N, 22.85。

実施例 2-43 6-メトキシ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1,9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-b]キノリン-4-オン

5 実施例 2-12 と同様の方法により、5-メトキシ-2-[[3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]安息香酸から表題化合物を得た (収率 55%)。

融点 227-229°C (酢酸エチルから再結晶)。

NMR (CDCl₃) δ : 2.76 (3H, s) , 3.92 (3H, s) , 7.19

10 (1H, ddd, J=1.0Hz, 5.0Hz, 7.4Hz) , 7.27 (1H, dd, J=3.0Hz, 9.2Hz) , 7.38

(1H, d, J=9.2Hz) , 7.83-7.92 (2H, m) , 7.99 (1H, dd, J=1.0Hz, 8.4Hz) , 8.46

(1H, ddd, J=1.0Hz, 1.8Hz, 5.0Hz) , 11.38 (1H, br s) 。

元素分析値：C₁₇H₁₄N₄O₂として

計算値：C, 66.66 ; H, 4.61 ; N, 18.29。

15 実測値：C, 66.68 ; H, 4.62 ; N, 18.31。

実施例 2-44 4-クロロ-8-メトキシ-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]キノリン

20 参考例 2-3 および実施例 2-1 と同様の方法により、8-メトキシ-2-(2-オキソプロピル)-4H-3,1-ベンズオキサジン-4-オンおよび 2-ヒドラジノピリジンから表題化合物を得た (収率 23%)。

融点 167-169°C (酢酸エチルから再結晶)。

NMR (CDCl₃) δ : 3.00 (3H, s) , 4.13 (3H, s) , 7.15 (1H, d, J=7.7Hz) ,

7.20-7.28 (1H, m) , 7.52 (1H, t, J=7.7Hz) , 7.91-8.03 (2H, m) , 8.65-8.71

25 (1H, m) , 8.83 (1H, d, J=7.7Hz) 。

元素分析値：C₁₇H₁₃ClN₄Oとして

計算値：C, 62.87 ; H, 4.03 ; N, 17.25 ; Cl, 10.92。

実測値：C, 62.88 ; H, 3.96 ; N, 17.16 ; Cl, 10.90。

実施例 2-45 8-メトキシ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1
H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-4-イルアミン 塩酸塩

実施例 2-2 および 2-3 と同様の方法により、4-クロロ-8-メトキシ-
1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリンおよびアジ化
5 ナトリウムから表題化合物を得た (収率 65%)。

融点 248-251°C (エタノールから再結晶)。

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.73 (3H, s), 4.10 (3H, s), 7.53-7.60
(3H, m), 7.85 (1H, d, J=8.4Hz), 8.03-8.20 (2H, m), 8.53 (1H, br
d, J=5.1Hz), hidden (2H)。

10 元素分析値 : C₁₇H₁₅N₅O · HCl · 1.5H₂O として

計算値 : C, 55.36; H, 5.19; N, 18.99; Cl, 9.61。

実測値 : C, 55.32; H, 4.95; N, 18.86; Cl, 9.54。

15 実施例 2-46 4-クロロ-6, 7-ジメトキシ-1-(2-ピリジニ
ル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン

実施例 2-1 と同様の方法により、4, 5-ジメトキシ-2-[[3-メチル
-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル] アミノ] 安息香酸か
ら表題化合物を得た (収率 32%)。

融点 248-251°C (酢酸エチル/メタノール/クロロホルムから再結晶)。

20 NMR (CDCl₃) δ : 4.10 (6H, s), 2.96 (3H, s), 7.18-7.27 (1H, m),
7.44 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.86-7.97 (1H, m), 8.65-8.76 (2H, m)。

25 実施例 2-47 6, 7-ジメトキシ-3-メチル-1-(2-ピリジニ
ル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-4-イルアミン 塩酸塩

実施例 2-2 および 2-3 と同様の方法により、4-クロロ-6, 7-ジメト
キシ-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリンおよび
アジ化ナトリウムから表題化合物を得た (収率 71%)。

融点 277-280°C (メタノールから再結晶)。

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.71 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.91 (3H, s),

7.40 (1H, br t, J=6.1Hz) , 7.56 (1H, s) , 7.67 (1H, s) , 7.74 (1H, br d, J=8.4Hz) , 8.04 (1H, br t, J=8.4Hz) , 8.59 (1H, br d, J=6.1Hz) , hidden (2H) 。

元素分析値：C₁₈H₁₇N₅O₂・HCl・1.5H₂Oとして

5 計算値：C, 54.20 ; H, 5.31 ; N, 17.56 ; Cl, 8.89。

実測値：C, 53.95 ; H, 5.26 ; N, 17.49 ; Cl, 8.80。

実施例2-48 6, 7-ジメトキシ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1, 9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン-4-オン

10 実施例2-12と同様の方法により、4, 5-ジメトキシ-2-[[3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]安息香酸から表題化合物を得た(収率35%)。

融点238-239℃(酢酸エチル/メタノールから再結晶)。

15 NMR(DMSO-d₆) δ: 2.60 (3H, s) , 3.85 (3H, s) , 3.93 (3H, s) , 7.35-7.42 (1H, m) , 7.56 (1H, s) , 7.66 (1H, s) , 7.88 (1H, d, J=8.4Hz) , 8.05 (1H, ddd, J=1.8Hz, 7.4Hz, 8.4Hz) , 8.59-8.61 (1H, m) , 11.78 (1H, br s) 。

元素分析値：C₁₈H₁₆N₄O₃・H₂Oとして

計算値：C, 61.01 ; H, 5.12 ; N, 15.81。

実測値：C, 60.81 ; H, 5.12 ; N, 15.86。

20

実施例2-49 4-クロロ-3-メチル-6-(メチルスルファニル)-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン

25 実施例2-1と同様の方法により、6-(メチルスルファニル)-2-[[3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]安息香酸から表題化合物を得た(収率29%)。

融点182℃(酢酸エチル/メタノールから再結晶)。

NMR(CDC1₃) δ: 2.66 (3H, s) , 2.98 (3H, s) , 7.23

(1H, ddd, J=1.2Hz, 4.8Hz, 7.4Hz) , 7.67 (1H, dd, J=2.2Hz, 8.8Hz) , 7.92

(1H, ddd, J=1.8Hz, 7.4Hz, 8.4Hz) , 8.01-8.06 (2H, m) , 8.67

(1H, ddd, J=0.6Hz, 1.8Hz, 4.8Hz) , 8.78 (1H, ddd, J=0.6Hz, 1.2Hz, 8.4Hz) 。

元素分析値 : C₁₇H₁₃ClN₄S として

計算値 : C, 59.91 ; H, 3.84 ; N, 16.44 ; Cl, 10.40 ; S, 9.41。

実測値 : C, 59.86 ; H, 3.75 ; N, 16.59 ; Cl, 10.42 ; S, 9.39。

5

実施例 2-50 3-メチル-6-(メチルスルファニル)-1-(2-ピリジニル)-1,9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-b]キノリン-4-オン

10 実施例 2-12 と同様の方法により、6-(メチルスルファニル)-2-
[[3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]安息香酸から表題化合物を得た (収率 50%) 。

融点 182-185℃ (メタノール/酢酸エチルから再結晶) 。

15 NMR (CDCl₃) δ : 2.58 (3H, s) , 2.74 (3H, s) , 7.17-7.25 (1H, m) ,
7.35 (1H, d, J=8.8Hz) , 7.54 (1H, dd, J=2.2Hz, 8.8Hz) , 7.83-7.93 (1H, m) ,
7.99 (1H, d, J=8.8Hz) , 8.27 (1H, d, J=2.2Hz) , 8.43-8.49 (1H, m) , 11.42
(1H, br s) 。

元素分析値 : C₁₇H₁₄N₄OS として

計算値 : C, 63.33 ; H, 4.38 ; N, 17.38。

実測値 : C, 62.92 ; H, 4.38 ; N, 17.09。

20

実施例 2-51 3-メチル-6-(メチルスルフィニル)-1-(2-ピリジニル)-1,9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-b]キノリン-4-オン

25 メタノール (40 mL) 、テトラヒドロフラン (10 mL) および水 (10 mL) の混合溶媒に、3-メチル-6-(メチルスルファニル)-1-(2-ピリジニル)-1,9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-b]キノリン-4-オン (1.00 g、3.10 mmol) 、および過よう素酸ナトリウム (0.66 g、3.10 mmol) を加え、2 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、反応溶媒を減圧下で濃縮留去した。残渣を水に注ぎ、有機物をクロロホルムで抽

出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム～クロロホルム：メタノール＝９８：２）で精製して、表題化合物（収量０．６３ｇ、収率６１％）を得た。

5 融点 268－269℃（エタノールから再結晶）。

NMR（DMSO- d_6 ） δ ：2.63（3H, s），2.81（3H, s），7.39-7.45（1H, m），7.91（1H, d, J=8.4Hz），8.00（1H, dd, J=2.2Hz, 8.8Hz），8.03-8.12（1H, m），8.26（1H, d, J=8.8Hz），8.50（1H, d, J=2.2Hz），8.61-8.64（1H, m），12.16（1H, br s）。

10 元素分析値：C₁₇H₁₄N₄O₂S・0.2H₂Oとして
計算値：C，59.71；H，4.24；N，16.38；S，9.38。
実測値：C，59.59；H，3.95；N，16.42；S，9.48。

15 実施例 2-52 3-メチルー6-（メチルスルホニル）-1-（2-ピリジニル）-1,9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-b]キノリン-4-オン

メタノール（40 mL）、テトラヒドロフラン（10 mL）および水（10 mL）の混合溶媒に、3-メチルー6-（メチルスルファニル）-1-（2-ピリジニル）-1,9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-b]キノリン-4-オン（1.00 g、3.10 mmol）、および過よ素酸ナトリウム（1.99 g、9.30 mmol）を加え、5日間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、反応溶媒を減圧下で濃縮留去した。残渣を水に注ぎ、有機物をクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム～クロロホルム：メタノール＝９９：１）で精製して、表題化合物（収量０．１７ｇ、収率１５％）を得た。

25 融点 > 300℃（クロロホルム／メタノールから再結晶）。

NMR（DMSO- d_6 ） δ ：2.63（3H, s），3.29（3H, s），7.43（1H, ddd, J=1.2Hz, 4.8Hz, 7.2Hz），7.91（1H, d, J=8.4Hz），8.08

(1H, ddd, J=1.8Hz, 7.2Hz, 8.4Hz) , 8.20 (1H, dd, J=2.2Hz, 8.6Hz) , 8.31
 (1H, d, J=8.8Hz) , 8.63 (1H, ddd, J=0.8Hz, 1.8Hz, 4.8Hz) , 8.70
 (1H, d, J=2.2Hz) , 12.31 (1H, br s) 。

元素分析値: $C_{17}H_{14}N_4O_3S \cdot 0.25H_2O$ として

5 計算値: C, 56.89; H, 4.07; N, 15.61; S, 8.93。

実測値: C, 56.84; H, 3.86; N, 15.63; S, 8.93。

実施例 2-53 4-クロロ-3-メチル-6-ニトロ-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]キノリン

10 実施例 2-1 と同様の方法により、2-[[3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]-5-ニトロ安息香酸から表題化合物を得た(収率58%)。

融点 282°C (クロロホルムから再結晶)。

15 NMR (CDCl₃) δ : 3.02 (3H, s) , 7.31 (1H, ddd, J=1.0Hz, 4.8Hz, 7.4Hz) ,
 7.97 (1H, ddd, J=1.8Hz, 7.4Hz, 8.0Hz) , 8.28 (1H, d, J=9.6Hz) , 8.56
 (1H, dd, J=2.4Hz, 9.6Hz) , 8.66-8.72 (2H, m) , 9.38 (1H, d, J=2.4Hz) 。

元素分析値: $C_{16}H_{10}ClN_5O_2$ として

計算値: C, 56.56; H, 2.97; N, 20.61; Cl, 10.44。

実測値: C, 56.49; H, 2.70; N, 20.64; Cl, 10.39。

20

実施例 2-54 3-メチル-6-ニトロ-1-(2-ピリジニル)-1,9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-b]キノリン-4-オン

25 実施例 2-13 と同様の方法により、4-クロロ-3-メチル-6-ニトロ-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]キノリンから表題化合物を得た(収率98%)。

融点 > 300°C。

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.60 (3H, s) , 7.40-7.46 (1H, m) , 7.89

(1H, d, J=8.4Hz) , 8.03-8.12 (1H, m) , 8.26 (1H, d, J=9.2Hz) , 8.47

(1H, dd, J=2.4Hz, 9.2Hz) , 8.60-8.63 (1H, m) , 8.91 (1H, d, J=2.4Hz) , 12.37

(1H, br s)。

元素分析値：C₁₆H₁₁N₅O₃・0.25H₂Oとして

計算値：C, 58.99; H, 3.56; N, 21.50。

実測値：C, 58.71; H, 3.47; N, 21.55。

5

実施例2-55 6-アミノ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1,
9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン-4-オン

3-メチル-6-ニトロ-1-(2-ピリジニル)-1, 9-ジヒドロ-4H-
ピラゾロ[3, 4-b]キノリン-4-オン (4.64 g、14.4 mmol)

10

1) および5%パラジウム炭素 (4.64 g、50%含水晶) のN, N-ジメチルホルムアミド (400 mL) 溶液を室温で水素雰囲気下4時間攪拌した。反応液を濾過して触媒を除去した後、濾液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=99：1～クロロホルム：メタノール=95：5) で精製して、表題化合物 (収量2.86 g、収率69%) を得た。

15

融点260-262℃ (クロロホルム/メタノールから再結晶)。

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.61 (3H, s), 5.24 (2H, br s), 7.05

(1H, dd, J=2.6Hz, 8.8Hz), 7.33-7.39 (2H, m), 7.76 (1H, d, J=8.8Hz), 7.87

(1H, d, J=8.4Hz), 8.04 (1H, ddd, J=1.8Hz, 7.2Hz, 8.4Hz), 8.57-8.61 (1H, m),

20

11.64 (1H, br s)。

元素分析値：C₁₆H₁₃N₅O・0.1H₂Oとして

計算値：C, 65.56; H, 4.54; N, 23.89。

実測値：C, 65.41; H, 4.74; N, 23.86。

25

実施例2-56 6-ジメチルアミノ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1, 9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン-4-オン

アルゴン雰囲気下、6-アミノ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1, 9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン-4-オン (1.00 g、3.43 mmol)、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム (1.08 g、17.

2 mmol) およびパラホルムアルデヒド (1.00 g) の酢酸 (20 mL) 溶液を室温で 18 時間攪拌した。反応溶媒を減圧下で濃縮留去して、残渣を氷水に注いだ。水酸化ナトリウム溶液を加えて塩基性にした後、有機物をクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水および水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (クロロホルム〜クロロホルム: メタノール=99:1) で精製して、表題化合物 (収量 0.56 g、収率 51%) を得た。

融点 171–173°C (酢酸エチル/ヘキサンから再結晶)。

NMR (CDCl₃) δ: 2.76 (3H, s), 3.02 (6H, s), 7.14–7.21 (2H, m),

7.35 (1H, d, J=8.8Hz), 7.69 (1H, d, J=2.6Hz), 7.85

(1H, ddd, J=1.8Hz, 7.0Hz, 8.4Hz), 7.98 (1H, ddd, J=0.8Hz, 1.2Hz, 8.4Hz), 8.46

(1H, ddd, J=0.8Hz, 1.8Hz, 5.0Hz), 11.24 (1H, br s)。

元素分析値: C₁₈H₁₇N₅O・H₂Oとして

計算値: C, 64.08; H, 5.68; N, 20.76。

実測値: C, 64.15; H, 5.78; N, 21.02。

実施例 2-57 4-クロロ-3-メチル-7-ニトロ-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]キノリン

実施例 2-1 と同様の方法により、2-[[3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]-4-ニトロ安息香酸から表題化合物を得た (収率 36%)。

融点 226–227°C (酢酸エチルから再結晶)。

NMR (CDCl₃) δ: 3.03 (3H, s), 7.31 (1H, ddd, J=0.8Hz, 4.8Hz, 7.4Hz),

7.98 (1H, ddd, J=1.8Hz, 7.4Hz, 8.4Hz), 8.32 (1H, dd, J=2.2Hz, 9.2Hz), 8.57

(1H, d, J=9.2Hz), 8.69–8.76 (2H, m), 9.10 (1H, d, J=2.2Hz)。

元素分析値: C₁₆H₁₀ClN₅O₂として

計算値: C, 56.56; H, 2.97; N, 20.61; Cl, 10.44。

実測値: C, 56.42; H, 2.74; N, 20.54; Cl, 10.32。

実施例 2-58 3-メチル-7-ニトロ-1-(2-ピリジニル)-1,9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-b]キノリン-4-オン

実施例 2-13 と同様の方法により、4-クロロ-3-メチル-7-ニトロ-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]キノリンから表題化合物を得た (収率 96%)。

融点 $> 300^{\circ}\text{C}$ (クロロホルム/メタノールから再結晶)。

NMR (DMSO- d_6) δ : 2.62 (3H, s), 7.42

(1H, ddd, $J=0.8\text{Hz}, 4.8\text{Hz}, 7.4\text{Hz}$), 7.90 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.01-8.12 (2H, m), 8.39 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.61 (1H, ddd, $J=0.8\text{Hz}, 1.8\text{Hz}, 4.8\text{Hz}$), 9.18

(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 12.41 (1H, br s)。

元素分析値: $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 58.99; H, 3.56; N, 21.50。

実測値: C, 58.90; H, 3.67; N, 21.72。

実施例 2-59 7-アミノ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1,9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-b]キノリン-4-オン

実施例 2-55 と同様の方法により、3-メチル-7-ニトロ-1-(2-ピリジニル)-1,9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-b]キノリン-4-オンから表題化合物を得た (収率 58%)。

融点 $284-286^{\circ}\text{C}$ (クロロホルム/メタノールから再結晶)。

NMR (DMSO- d_6) δ : 2.57 (3H, s), 5.98 (2H, br s), 6.58

(1H, dd, $J=2.2\text{Hz}, 8.8\text{Hz}$), 6.87 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.36

(1H, ddd, $J=1.0\text{Hz}, 4.8\text{Hz}, 7.4\text{Hz}$), 7.85-7.90 (2H, m), 8.04

(1H, ddd, $J=1.8\text{Hz}, 7.4\text{Hz}, 8.4\text{Hz}$), 8.59 (1H, ddd, $J=1.0\text{Hz}, 1.8\text{Hz}, 4.8\text{Hz}$),

11.43 (1H, br s)。

元素分析値: $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O} \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 63.61; H, 4.74; N, 23.18。

実測値: C, 63.90; H, 4.70; N, 22.79。

実施例 2-60 メチル 4-クロロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン-5-カルボキシレート

参考例 2-3 および実施例 2-1 と同様の方法により、メチル 4-オキソ-2-(2-オキソプロピル)-4H-3, 1-ベンズオキサジン-5-カルボキシレートおよび 2-ヒドラジノピリジンから表題化合物を得た (収率 38%)。融点 168-171°C (酢酸エチルから再結晶)。

NMR (CDCl₃) δ : 3.00 (3H, s), 4.04 (3H, s), 7.23-7.30 (1H, m), 7.65 (1H, dd, J=1.6Hz, 7.0Hz), 7.79 (1H, dd, J=7.0Hz, 8.8Hz), 7.91-8.00 (1H, m), 8.28 (1H, dd, J=1.6Hz, 8.8Hz), 8.67-8.72 (1H, m), 8.76-8.81 (1H, m)。

元素分析値: C₁₈H₁₃ClN₄O として

計算値: C, 61.28; H, 3.71; N, 15.88; Cl, 10.05。

実測値: C, 61.48; H, 3.74; N, 16.07; Cl, 9.90。

実施例 2-61 メチル 3-メチル-4-オキソ-1-(2-ピリジニル)-4, 9-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン-5-カルボキシレート

実施例 2-13 と同様の方法により、メチル 4-クロロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン-5-カルボキシレートから表題化合物を得た (収率 30%)。

融点 241-244°C (酢酸エチルから再結晶)。

NMR (CDCl₃) δ : 2.73 (3H, s), 4.08 (3H, s), 7.20-7.25 (2H, m), 7.47-7.53 (1H, m), 7.65 (1H, dd, J=6.8Hz, 8.4Hz), 7.86-7.95 (1H, m), 8.01 (1H, d, J=8.4Hz), 8.46-8.50 (1H, m), 11.58 (1H, s)。

元素分析値: C₁₈H₁₄N₄O₃ として

計算値: C, 64.66; H, 4.22; N, 16.76。

実測値: C, 61.90; H, 4.45; N, 16.78。

実施例 2-62 3-メチル-4-オキソ-1-(2-ピリジニル)-4,

9-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン-5-カルボン酸

実施例2-61の塩基性水層に、塩酸水溶液を加えて酸性にした後、生じた沈殿物を濾取した。濾取した粗結晶を、水、エタノールで洗浄した後、乾燥して、表題化合物を得た（収率32％）。

5 融点303-306℃（クロロホルム／メタノールから再結晶）。

NMR（DMSO-d₆） δ ：2.61（3H, s），7.22（1H, d, J=7.0Hz），7.37-7.44（1H, m），7.69-7.78（1H, m），7.91（1H, d, J=8.2Hz），8.02-8.08（1H, m），8.12（1H, d, J=7.8Hz），8.63（1H, d, J=4.4Hz），12.05（1H, s），12.85（1H, br s）。

10 元素分析値：C₁₇H₁₂N₄O₃・0.2H₂Oとして

計算値：C, 63.04；H, 3.86；N, 17.30。

実測値：C, 63.13；H, 3.72；N, 17.44。

15 実施例2-63 メチル 4-クロロ-3-メチル-1-（2-ピリジニル）-1H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン-6-カルボキシレート

参考例2-5と同様の方法により、ブロモイソフタル酸および3-メチル-1-（2-ピリジニル）-1H-ピラゾール-5-イルアミンから4-[[3-メチル-1-（2-ピリジニル）-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]イソフタル酸を得た（収率99％）。本品（23.0g、68.0mmol）のオキシ塩化リン（108g、704mmol）溶液を1時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、反応溶媒を減圧下で濃縮留去した。残渣にテトラヒドロフラン

20 （100mL）を加えて攪拌させ、メタノール（10mL）を注意深く滴下して、析出した固体を濾取した。この固体を水酸化ナトリウム溶液に加え、有機物をクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水および水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）で精製して、表題化合物（収量3.40g、収率14％）を得た。

25 融点199-200℃（酢酸エチルから再結晶）。

NMR（CDCl₃） δ ：3.01（3H, s），4.04（3H, s），7.27

(1H, ddd, J=1.0Hz, 4.8Hz, 7.4Hz) , 7.95 (1H, ddd, J=1.8Hz, 7.4Hz, 8.4Hz) , 8.19
 (1H, d, J=9.0Hz) , 8.38 (1H, dd, J=1.8Hz, 9.0Hz) , 8.69
 (1H, ddd, J=0.8Hz, 1.8Hz, 4.8Hz) , 8.78 (1H, ddd, J=0.8Hz, 1.0Hz, 8.4Hz) , 9.15
 (1H, d, J=1.8Hz) 。

- 5 元素分析値：C₁₈H₁₃ClN₄O₂として
 計算値：C, 61.28 ; H, 3.71 ; N, 15.88 ; Cl, 10.05。
 実測値：C, 61.19 ; H, 3.53 ; N, 15.71 ; Cl, 9.95。

- 10 実施例2-64 メチル 3-メチルー4-オキソ-1-(2-ピリジニ
 ル)-4, 9-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-6-カルボ
 キシレート

実施例2-13と同様の方法により、メチル 4-クロロ-3-メチルー1-
 (2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-6-カルボキシ
 レートから表題化合物を得た (収率58%) 。

- 15 融点265-266℃ (酢酸エチル/メタノールから再結晶)。
 NMR (CDCl₃) δ : 2.74 (3H, s) , 3.96 (3H, s) , 7.25
 (1H, ddd, J=1.2Hz, 5.2Hz, 7.0Hz) , 7.46 (1H, d, J=8.4Hz) , 7.91
 (1H, ddd, J=1.2Hz, 7.0Hz, 8.4Hz) , 8.01 (1H, ddd, J=0.8Hz, 1.2Hz, 8.4Hz) , 8.27
 (1H, dd, J=2.2Hz, 8.4Hz) , 8.48 (1H, ddd, J=0.8Hz, 2.0Hz, 5.2Hz) , 9.11
 20 (1H, d, J=2.2Hz) , 11.61 (1H, br s) 。

元素分析値：C₁₈H₁₄N₄O₃として
 計算値：C, 64.66 ; H, 4.22 ; N, 16.76。
 実測値：C, 64.56 ; H, 4.28 ; N, 16.72。

- 25 実施例2-65 3-メチルー4-オキソ-1-(2-ピリジニル)-4,
 9-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-6-カルボン酸
 メチル 3-メチルー4-オキソ-1-(2-ピリジニル)-4, 9-ジヒド
 ロ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-6-カルボキシレート (0.96
 g、2.87mmol) のエタノール (20mL) 溶液に2規定水酸化ナトリウ

ム (20 mL) を加え、1 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、1 規定塩酸を加えて酸性にすることにより生じた沈殿物を濾取した。得られた粗結晶をクロロホルム／メタノールから再結晶して、表題化合物 (収量 0.87 g、収率 93%) を得た。

5 融点 $> 300^{\circ}\text{C}$ (クロロホルム／メタノールから再結晶)。

NMR (DMSO- d_6) δ : 2.62 (3H, s) , 4.10 (1H, br s) , 7.42

(1H, ddd, $J=1.0\text{Hz}$, 4.8Hz, 7.2Hz) , 7.90 (1H, dd, $J=0.8\text{Hz}$, 1.0Hz, 8.4Hz) , 8.07

(1H, ddd, $J=1.8\text{Hz}$, 7.2Hz, 8.4Hz) , 8.12 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$) , 8.20

(1H, dd, $J=1.8\text{Hz}$, 8.8Hz) , 8.62 (1H, ddd, $J=0.8\text{Hz}$, 1.8Hz, 4.8Hz) , 8.80

10 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$) , 12.16 (1H, br s) 。

元素分析値 : $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 : C, 61.00 ; H, 4.10 ; N, 16.74。

実測値 : C, 60.84 ; H, 4.00 ; N, 16.60。

15 実施例 2-66 メチル 4-クロロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-7-カルボキシレート

実施例 2-63 と同様の方法により、ブロモテレフタル酸および 3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イルアミンから表題化合物を得た (収率 24%) 。

20 融点 $239-240^{\circ}\text{C}$ (クロロホルム／ヘキサンから再結晶) 。

NMR (CDCl $_3$) δ : 3.00 (3H, s) , 4.04 (3H, s) , 7.23-7.30 (1H, m) ,

7.95 (1H, ddd, $J=1.8\text{Hz}$, 7.4Hz, 8.4Hz) , 8.13 (1H, dd, $J=1.6\text{Hz}$, 8.8Hz) , 8.43

(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$) , 8.68 (1H, ddd, $J=0.6\text{Hz}$, 1.8Hz, 4.8Hz) , 8.83

(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$) , 8.87 (1H, d, $J=1.6\text{Hz}$) 。

25 元素分析値 : $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{O}_2$ として

計算値 : C, 61.28 ; H, 3.71 ; N, 15.88 ; Cl, 10.05。

実測値 : C, 61.24 ; H, 3.83 ; N, 16.04 ; Cl, 9.98。

実施例 2-67 メチル 3-メチル-4-オキソ-1-(2-ピリジニル)

ル) - 4, 9-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-7-カルボキシレート

実施例 2-13 と同様の方法により、メチル 4-クロロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-7-カルボキシレートから表題化合物を得た (収率 34%)。

融点 251-252°C (クロロホルム/メタノールから再結晶)。

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.61 (3H, s), 3.94 (3H, s), 7.40

(1H, ddd, J=1.2Hz, 5.2Hz, 7.4Hz), 7.79 (1H, dd, J=1.6Hz, 8.4Hz), 7.87

(1H, dd, J=1.2Hz, 8.4Hz), 8.05 (1H, ddd, J=1.8Hz, 7.4Hz, 8.4Hz), 8.28

10 (1H, d, J=8.4Hz), 8.60 (1H, ddd, J=1.0Hz, 1.8Hz, 5.2Hz), 8.80

(1H, d, J=1.6Hz), 12.18 (1H, br s)。

元素分析値: C₁₈H₁₄N₄O₃ · H₂O として

計算値: C, 61.36; H, 4.58; N, 15.90。

実測値: C, 61.36; H, 4.51; N, 16.09。

15

実施例 2-68 3-メチル-4-オキソ-1-(2-ピリジニル)-4, 9-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-7-カルボン酸

実施例 2-65 と同様の方法により、メチル 3-メチル-4-オキソ-1-(2-ピリジニル)-4, 9-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-7-カルボキシレートから表題化合物を得た (収率 74%)。

20

融点 > 300°C (クロロホルム/メタノールから再結晶)。

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.62 (3H, s), 7.40

(1H, ddd, J=1.0Hz, 4.8Hz, 7.4Hz), 7.81 (1H, dd, J=1.4Hz, 8.4Hz), 7.88

(1H, d, J=8.4Hz), 8.05 (1H, ddd, J=1.8Hz, 7.4Hz, 8.4Hz), 8.28

25 (1H, d, J=8.4Hz), 8.61 (1H, ddd, J=0.8Hz, 1.8Hz, 4.8Hz), 8.79

(1H, d, J=1.4Hz), 12.19 (1H, br s), hidden (1H)。

元素分析値: C₁₇H₁₂N₄O₃ · 0.1 H₂O として

計算値: C, 63.39; H, 3.82; N, 17.39。

実測値: C, 63.33; H, 3.89; N, 17.41。

実施例 2-69 5-クロロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1,9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-b]キノリン-4-オン

実施例 2-12 と同様の方法により、6-クロロ-2-[[3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]安息香酸から表題化合物を得た (収率 44%)。

融点 212-213°C (エタノールから再結晶)。

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.58 (3H, s), 7.28 (1H, dd, J=1.0Hz, 7.8Hz), 7.40 (1H, ddd, J=1.0Hz, 4.8Hz, 7.2Hz), 7.60 (1H, dd, J=7.8Hz, 8.4Hz), 7.87 (1H, dd, J=1.0Hz, 8.4Hz), 8.02 (1H, dd, J=1.0Hz, 8.4Hz), 8.02-8.10 (1H, m), 8.60 (1H, ddd, J=0.8Hz, 1.8Hz, 4.8Hz), 11.84 (1H, br s)。

元素分析値: C₁₆H₁₁ClN₄O · 0.5H₂O として

計算値: C, 60.10; H, 3.78; N, 17.52; Cl, 11.09。

実測値: C, 59.91; H, 3.77; N, 17.47; Cl, 10.91。

実施例 2-70 4,6-ジクロロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]キノリン

参考例 2-3 および実施例 2-1 と同様の方法により、6-クロロ-2-(2-オキソプロピル)-4H-3,1-ベンズオキサジン-4-オンおよび 2-ヒドラジノピリジンから表題化合物を得た (収率 5%)。

融点 233-235°C (酢酸エチル/メタノールから再結晶)。

NMR (CDCl₃) δ : 2.99 (3H, s), 7.22-7.29 (1H, m), 7.74 (1H, dd, J=2.6Hz, 9.0Hz), 7.89-7.98 (1H, m), 8.12 (1H, d, J=9.0Hz), 8.37 (1H, d, J=2.2Hz), 8.67-8.69 (1H, m), 8.75 (1H, d, J=8.0Hz)。

元素分析値: C₁₆H₁₀Cl₂N₄ として

計算値: C, 58.38; H, 3.06; N, 17.02; Cl, 21.54。

実測値: C, 58.54; H, 3.06; N, 17.02; Cl, 21.48。

実施例 2-71 6-クロロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H

ーピラゾロ [3, 4-b] キノリンー4-イルアミン

実施例 2-2 と同様の方法により、4, 6-ジクロロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリンおよびアジ化ナトリウムから表題化合物を得た (収率 61%)。

5 融点 289-292°C (酢酸エチル/メタノールから再結晶)。

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.80 (3H, s), 7.38 (1H, dd, J=5.2Hz, 6.6Hz), 7.80 (1H, dd, J=2.4Hz, 8.8Hz), 8.00-8.11 (2H, m), 8.29 (1H, d, J=8.0Hz), 8.40 (2H, s), 8.58 (1H, d, J=6.6Hz), 8.73 (1H, d, J=2.4Hz)。

元素分析値: C₁₆H₁₂ClN₅ · 1.5H₂Oとして

10 計算値: C, 57.06; H, 4.49; N, 20.80。

実測値: C, 57.03; H, 4.11; N, 20.73。

実施例 2-72 6-クロロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1, 9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリンー4-オン

15 実施例 2-13 と同様の方法により、4, 6-ジクロロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリンから表題化合物を得た (収率 84%)。

融点 254-255°C (エタノールから再結晶)。

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.59 (3H, s), 7.37-7.44 (1H, m), 7.74

20 (1H, dd, J=2.6Hz, 9.2Hz), 7.88 (1H, d, J=8.4Hz), 8.02-8.13 (3H, m), 8.59-8.61 (1H, m), 12.05 (1H, br s)。

元素分析値: C₁₆H₁₁ClN₄Oとして

計算値: C, 61.84; H, 3.57; N, 18.03; Cl, 11.41。

実測値: C, 61.80; H, 3.61; N, 18.16; Cl, 11.36。

25

実施例 2-73 4, 7-ジクロロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン

参考例 2-5 および実施例 2-1 と同様の方法により、4-クロロ-2-ヨード安息香酸および 3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5

ーイルアミンから表題化合物を得た（収率23％）。

融点203－204℃（酢酸エチルから再結晶）。

NMR（CDCl₃） δ ：2.99（3H, s），7.26（1H, ddd, J=1.0Hz, 4.8Hz, 7.4Hz），
7.53（1H, dd, J=1.8Hz, 9.2Hz），7.94（1H, ddd, J=1.8Hz, 7.4Hz, 8.4Hz），8.18
5（1H, d, J=1.8Hz），8.32（1H, d, J=9.2Hz），8.68
（1H, ddd, J=0.8Hz, 1.8Hz, 4.8Hz），8.77（1H, ddd, J=0.8Hz, 1.0Hz, 8.4Hz）。

元素分析値：C₁₆H₁₀Cl₂N₄として

計算値：C，58.38；H，3.06；N，17.02；Cl，21.54。

実測値：C，58.32；H，3.22；N，16.99；Cl，21.54。

10

実施例2-74 7-クロロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1,
9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン-4-オン

実施例2-13と同様の方法により、4, 7-ジクロロ-3-メチル-1-
（2-ピリジニル）-1H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリンから表題化合物を
15得た（収率92％）。

融点274－275℃（エタノールから再結晶）。

NMR（DMSO-d₆） δ ：2.60（3H, s），7.34（1H, dd, J=1.8Hz, 8.4Hz），
7.37-7.44（1H, m），7.89（1H, d, J=8.4Hz），8.02-8.11（1H, m），8.19
（1H, d, J=8.4Hz），8.25（1H, d, J=1.8Hz），8.58-8.61（1H, m），12.04（1H, br
20s）。

元素分析値：C₁₆H₁₁Cl₂N₄Oとして

計算値：C，61.84；H，3.57；N，18.03；Cl，11.41。

実測値：C，61.69；H，3.76；N，17.95；Cl，11.31。

25

実施例2-75 4, 6, 7-トリクロロ-3-メチル-1-(2-ピリジ
ニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン

実施例2-1と同様の方法により、4, 5-ジクロロ-2-[[3-メチル-
1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]安息香酸から
表題化合物を得た（収率45％）。

融点 $213-214^{\circ}\text{C}$ (酢酸エチルから再結晶)。

NMR (CDCl_3) δ : 2.98 (3H, s) , 7.23-7.30 (1H, m) , 7.93

(1H, ddd, $J=1.8\text{Hz}, 7.6\text{Hz}, 8.4\text{Hz}$) , 8.30 (1H, s) , 8.47 (1H, s) , 8.67-8.72 (2H, m) 。

5 元素分析値 : $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{Cl}_3\text{N}_4$ として

計算値 : C, 52.85 ; H, 2.49 ; N, 15.41 ; Cl, 29.25。

実測値 : C, 52.92 ; H, 2.44 ; N, 15.39 ; Cl, 29.10。

10 実施例 2-76 6, 7-ジクロロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1, 9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-4-オン

実施例 2-13 と同様の方法により、4, 6, 7-トリクロロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリンから表題化合物を得た (収率 99%) 。

融点 $303-304^{\circ}\text{C}$ (エタノールから再結晶)。

15 NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.56 (3H, s) , 7.40

(1H, ddd, $J=0.8\text{Hz}, 4.8\text{Hz}, 7.4\text{Hz}$) , 7.86 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$) , 8.06

(1H, ddd, $J=1.8\text{Hz}, 7.4\text{Hz}, 8.4\text{Hz}$) , 8.18 (1H, s) , 8.44 (1H, s) , 8.56

(1H, ddd, $J=0.6\text{Hz}, 1.8\text{Hz}, 4.8\text{Hz}$) , 12.06 (1H, br s) 。

元素分析値 : $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$ として

20 計算値 : C, 55.67 ; H, 2.92 ; N, 16.23 ; Cl, 20.54。

実測値 : C, 55.55 ; H, 2.74 ; N, 16.18 ; Cl, 20.54。

25 実施例 2-77 6, 8-ジクロロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1, 9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-4-オン

実施例 2-12 と同様の方法により、3, 5-ジクロロ-2-{ [3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル] アミノ } 安息香酸から表題化合物を得た (収率 65%) 。

融点 $288-289^{\circ}\text{C}$ (DMSO から再結晶)。

NMR (CDCl_3 : $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}=50:1$) δ : 2.75 (3H, s) , 7.31-7.37

(1H, m) , 7.81 (1H, d, J=2.2Hz) , 7.97-8.00 (2H, m) , 8.35 (1H, d, J=2.2Hz) , 8.53-8.57 (1H, m) , 11.32 (1H, br s) 。

元素分析値 : $C_{16}H_{10}Cl_2N_4O$ として

計算値 : C, 55.62 ; H, 2.92 ; N, 16.23。

5 実測値 : C, 55.48 ; H, 2.81 ; N, 16.18。

実施例 2-78 4-クロロ-5-フルオロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン

10 参考例 2-5 および実施例 2-1 と同様の方法により、2-フルオロ-6-ヨード安息香酸および 3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イルアミンから表題化合物を得た (収率 51%) 。

融点 160-161°C (酢酸エチルから再結晶) 。

NMR ($CDCl_3$) δ : 3.01 (3H, s) , 7.14-7.29 (2H, m) , 7.63-7.76

(1H, m) , 7.88-8.01 (2H, m) , 8.65-8.78 (2H, m) 。

15 元素分析値 : $C_{16}H_{10}ClFN_4$ として

計算値 : C, 61.45 ; H, 3.22 ; N, 17.92 ; Cl, 11.34 ; F, 6.08。

実測値 : C, 61.19 ; H, 3.43 ; N, 17.94 ; Cl, 11.23 ; F, 6.05。

20 実施例 2-79 5-フルオロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1,9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-4-オン 塩酸塩

実施例 2-13 と同様の方法により、4-クロロ-5-フルオロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリンから表題化合物を得た (収率 80%) 。

融点 > 380°C

25 NMR ($DMSO-d_6$) δ : 2.58 (3H, s) , 6.42-6.54 (1H, m) , 7.09-7.29

(3H, m) , 7.84-7.95 (1H, m) , 8.44 (1H, dd, J=1.2Hz, 4.8Hz) , 8.95

(1H, d, J=8.4Hz) , hidden (1H) 。

元素分析値 : $C_{16}H_{11}FN_4O \cdot HCl$ として

計算値 : C, 58.10 ; H, 3.66 ; N, 16.94 ; F, 5.74。

実測値 : C, 58.44 ; H, 3.32 ; N, 16.83 ; F, 5.75。

実施例 2-80 4-クロロ-6-フルオロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン

- 5 参考例 2-5 および実施例 2-1 と同様の方法により、5-フルオロ-2-ヨード安息香酸および 3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イルアミンから表題化合物を得た (収率 57%)。

融点 185-187°C (酢酸エチルから再結晶)。

NMR (DMSO-d₆) δ : 3.00 (3H, s), 7.21-7.28 (1H, m), 7.62

- 10 (1H, ddd, J=3.0Hz, 5.4Hz, 9.4Hz), 7.89-7.99 (2H, m), 8.19

(1H, dd, J=5.4Hz, 9.4Hz), 8.69 (1H, d, J=3.6Hz), 8.77 (1H, d, J=8.2Hz)。

元素分析値 : C₁₆H₁₀ClFN₄O として

計算値 : C, 61.45 ; H, 3.22 ; N, 17.92 ; Cl, 11.34 ; F, 6.08。

実測値 : C, 61.60 ; H, 3.10 ; N, 17.62 ; Cl, 11.22 ; F, 5.80。

15

実施例 2-81 6-フルオロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1,9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-4-オン

実施例 2-13 と同様の方法により、4-クロロ-6-フルオロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリンから表題化合物を得た (収率 51%)。

20

融点 278-280°C (エタノール/テトラヒドロフランから再結晶)。

NMR (CDCl₃) δ : 2.75 (3H, s), 7.16-7.27 (1H, m), 7.33-7.48

(2H, m), 7.87-8.14 (3H, m), 8.48 (1H, d, J=5.2Hz), 11.51 (1H, s)。

元素分析値 : C₁₆H₁₁FN₄O として

25

計算値 : C, 65.30 ; H, 3.77 ; N, 19.04 ; F, 6.46。

実測値 : C, 65.32 ; H, 3.83 ; N, 18.99 ; F, 6.17。

実施例 2-82 4-クロロ-7-フルオロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン

実施例 2-1 と同様の方法により、4-フルオロ-2-〔〔3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル〕アミノ〕安息香酸から表題化合物を得た(収率45%)。

融点 192-193°C (酢酸エチルから再結晶)。

5 NMR (CDCl₃) δ : 2.98 (3H, s) , 7.22-7.29 (1H, m) , 7.34-7.43 (1H, m) , 7.78 (1H, dd, J=2.2Hz, 10.4Hz) , 7.89-7.98 (1H, m) , 8.41 (1H, dd, J=6.0Hz, 9.2Hz) , 8.67-8.70 (1H, m) , 8.77 (1H, d, J=8.4Hz) 。

元素分析値 : C₁₆H₁₀ClFN₄として

計算値 : C, 61.45 ; H, 3.22 ; N, 17.92 ; Cl, 11.34 ; F, 6.08。

10 実測値 : C, 61.48 ; H, 3.20 ; N, 18.13 ; Cl, 11.14 ; F, 6.10。

実施例 2-83 7-フルオロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1,9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ〔3, 4-b〕キノリン-4-オン

15 実施例 2-13 と同様の方法により、4-クロロ-7-フルオロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕キノリンから表題化合物を得た(収率73%)。

融点 260-261°C (エタノールから再結晶)。

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.60 (3H, s) , 7.12-7.22 (1H, m) , 7.41 (1H, ddd, J=1.2Hz, 4.8Hz, 7.4Hz) , 7.87-7.96 (2H, m) , 8.06 (1H, ddd, J=1.8Hz, 7.4Hz, 8.4Hz) , 8.24 (1H, dd, J=6.6Hz, 8.8Hz) , 8.60 (1H, ddd, J=1.2Hz, 1.8Hz, 4.8Hz) , 12.01 (1H, br s) 。

20

元素分析値 : C₁₆H₁₁FN₄Oとして

計算値 : C, 65.30 ; H, 3.77 ; N, 19.04 ; F, 6.46。

実測値 : C, 65.34 ; H, 3.71 ; N, 19.15 ; F, 6.44。

25

実施例 2-84 4-クロロ-8-フルオロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕キノリン

参考例 2-5 および実施例 2-1 と同様の方法により、3-フルオロ-2-ヨード安息香酸および3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-

5-イルアミンから表題化合物を得た（収率36％）。

融点191℃（酢酸エチルから再結晶）。

NMR (CDCl₃) δ : 3.01 (3H, s) , 7.26 (1H, ddd, J=1.2Hz, 4.8Hz, 7.4Hz) ,
7.45-7.59 (2H, m) , 7.97 (1H, ddd, J=1.2Hz, 7.4Hz, 8.4Hz) , 8.15-8.23 (1H, m) ,
8.68 (1H, ddd, J=0.8Hz, 1.8Hz, 4.8Hz) , 8.92 (1H, ddd, J=0.8Hz, 1.2Hz, 8.4Hz) 。

元素分析値 : C₁₆H₁₀ClFN₄として

計算値 : C, 61.45 ; H, 3.22 ; N, 17.92 ; Cl, 11.34 ; F, 6.08。

実測値 : C, 61.23 ; H, 3.33 ; N, 17.85 ; Cl, 11.21 ; F, 6.10。

10 実施例2-85 8-フルオロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1,9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-b]キノリン-4-オン

実施例2-13と同様の方法により、4-クロロ-8-フルオロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]キノリンから表題化合物を得た（収率82％）。

15 融点241℃（エタノールから再結晶）。

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.56 (3H, s) , 7.24-7.42 (2H, m) , 7.67
(1H, ddd, J=1.4Hz, 8.0Hz, 11.0Hz) , 7.87 (1H, d, J=8.0Hz) , 7.97
(1H, d, J=8.0Hz) , 8.07 (1H, ddd, J=1.8Hz, 7.2Hz, 8.4Hz) , 8.56-8.59 (1H, m) ,
11.45 (1H, br s) 。

20 元素分析値 : C₁₆H₁₁FN₄Oとして

計算値 : C, 65.30 ; H, 3.77 ; N, 19.04 ; F, 6.46。

実測値 : C, 65.10 ; H, 3.74 ; N, 18.95 ; F, 6.43。

25 実施例2-86 6-ブロモ-4-クロロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]キノリン

参考例2-1および2-3ならびに実施例2-1と同様の方法により、2-アミノ-5-ブロモ安息香酸および2-ヒドラジノピリジンから表題化合物を得た（収率24％）。

融点234-235℃（酢酸エチル/メタノールから再結晶）。

NMR (CDCl₃) δ : 2.98 (3H, s) , 7.22-7.29 (1H, m) , 7.83-7.99 (3H, m) , 8.05 (1H, d, J=9.2Hz) , 8.67-8.70 (1H, m) , 8.75 (1H, d, J=8.4Hz) 。

元素分析値 : C₁₆H₁₀BrClN₄として

計算値 : C, 51.43 ; H, 2.70 ; N, 15.00 ; Br, 21.39 ; Cl, 9.49。

5 実測値 : C, 51.20 ; H, 2.85 ; N, 15.12 ; Br, 21.22 ; Cl, 9.37。

実施例 2-87 6-ブロモ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1,9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-b]キノリン-4-オン

10 実施例 2-13 と同様の方法により、6-ブロモ-4-クロロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]キノリンから表題化合物を得た (収率 92%) 。

融点 240-242°C (エタノール/テトラヒドロフランから再結晶) 。

15 NMR (CDCl₃) δ : 2.74 (3H, s) , 7.20-7.24 (1H, m) , 7.33 (1H, d, J=8.8Hz) , 7.71 (1H, dd, J=1.8Hz, 8.4Hz) , 7.86-7.95 (1H, m) , 8.01 (1H, d, J=8.4Hz) , 8.48 (1H, d, J=5.8Hz) , 8.56 (1H, d, J=1.8Hz) , 11.51 (1H, br s) 。

元素分析値 : C₁₆H₁₁BrN₄O・0.5H₂Oとして

計算値 : C, 52.77 ; H, 3.32 ; N, 15.38 ; Br, 21.94。

20 実測値 : C, 52.81 ; H, 3.36 ; N, 15.09 ; Br, 21.92。

実施例 2-88 4-クロロ-5,6-ジフルオロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]キノリン

25 実施例 2-1 と同様の方法により、5,6-ジフルオロ-2-[[3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]安息香酸から表題化合物を得た (収率 78%) 。

融点 240-242°C (酢酸エチルから再結晶) 。

NMR (CDCl₃) δ : 3.01 (3H, s) , 7.22-7.31 (1H, m) , 7.60-7.76 (1H, m) , 7.88-8.03 (2H, m) , 8.67-8.72 (2H, m) 。

元素分析値 : C₁₆H₉ClF₂N₄として

計算値 : C, 58.11 ; H, 2.74 ; N, 16.94 ; C 1, 10.72 ; F, 11.49。

実測値 : C, 58.17 ; H, 2.93 ; N, 17.11 ; C 1, 10.56 ; F, 11.56。

実施例 2-89 5, 6-ジフルオロ-3-メチル-1-(2-ピリジニ
ル)-1, 9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-4-オン

実施例 2-13 と同様の方法により、4-クロロ-5, 6-ジフルオロ-3-
メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリンから
表題化合物を得た (収率 86%)。

融点 300-303°C (エタノールから再結晶)。

NMR (DMSO-d₆) δ : 3.34 (3H, s), 7.36-7.43 (1H, m), 7.71-7.94
(3H, m), 8.00-8.10 (1H, m), 8.56-8.60 (1H, m), 11.91 (1H, s)。

元素分析値 : C₁₆H₁₀F₂N₄O として

計算値 : C, 61.54 ; H, 3.23 ; N, 17.94 ; F, 12.17。

実測値 : C, 61.60 ; H, 3.33 ; N, 18.24 ; F, 12.24。

実施例 2-90 4-クロロ-6, 7-ジフルオロ-3-メチル-1-(2-
ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン

4, 5-ジフルオロ-2-[[3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-
ピラゾール-5-イル] アミノ] 安息香酸 (8.14 g、24.6 mmol) の
オキシ塩化リン (13 mL、138 mmol) 溶液を 1.5 時間加熱還流した。
反応液を室温まで冷却後、反応溶媒を減圧下で濃縮留去して、残渣を氷水に注い
だ。水酸化ナトリウム溶液を加えて中和した後、有機物をクロロホルムで抽出し
た。抽出液を飽和食塩水および水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、
減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
(クロロホルム) で精製して、表題化合物 (収量 4.42 g、収率 54%) を得
た。

融点 175-176°C (酢酸エチルから再結晶)。

NMR (CDCl₃) δ : 2.98 (3H, s), 7.23-7.30 (1H, m), 7.87-7.98
(2H, m), 8.13 (1H, dd, J=8.6 Hz, 10.8 Hz), 8.67-8.72 (2H, m)。

元素分析値：C₁₆H₉ClF₂N₄として

計算値：C, 58.11; H, 2.74; N, 16.94; Cl, 10.72; F, 11.49。

実測値：C, 57.71; H, 2.77; N, 16.90; Cl, 10.50; F, 11.17。

5 実施例2-91 6, 7-ジフルオロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1, 9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン-4-オン
4-クロロ-6, 7-ジフルオロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1
H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン(2.21g、6.68mmol)のエタ
10 ノール(120mL)溶液に、6規定塩酸(6mL、36.0mmol)を加え
て3時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、析出した結晶を濾取した。こ
れをエタノールで洗浄後風乾して、表題化合物(収量2.08g、収率99%)
を得た。

融点274-277℃(エタノールから再結晶)。

NMR(DMSO-d₆) δ: 2.57(3H, s), 7.40

15 (1H, ddd, J=1.0Hz, 5.2Hz, 7.4Hz), 7.84-8.11(3H, m), 8.17

(1H, dd, J=7.0Hz, 12.4Hz), 8.57-8.60(1H, m), 12.04(1H, s)。

元素分析値：C₁₆H₁₀F₂N₄Oとして

計算値：C, 61.54; H, 3.23; N, 17.94; F, 12.17。

実測値：C, 61.45; H, 3.00; N, 17.77; F, 12.20。

20

実施例2-92 6, 7-ジフルオロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1, 9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン-4-オン
-水和物

25 6, 7-ジフルオロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1, 9-ジヒド
ロ-4H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン-4-オン(20.00g、64m
mol)、エタノール(200mL)と水(200mL)の懸濁液を6時間加熱
還流した。反応液を室温まで冷却後、析出した結晶を濾取した。これを水で洗浄
後風乾して、表題化合物(収量20.77g、収率98%)を得た。

融点273-275℃。

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.57 (3H, s) , 7.40
 (1H, ddd, J=1.0Hz, 5.2Hz, 7.4Hz) , 7.84-8.11 (3H, m) , 8.17
 (1H, dd, J=7.0Hz, 12.4Hz) , 8.57-8.60 (1H, m) , 12.04 (1H, s) 。

元素分析値 : C₁₆H₁₀F₂N₄O · H₂Oとして

5 計算値 : C, 58.18 ; H, 3.66 ; N, 16.96 ; F, 11.50。

実測値 : C, 58.40 ; H, 3.74 ; N, 17.09 ; F, 11.49。

実施例 2-93 6, 7-ジフルオロ-3-メチル-9-プロピル-1-
 (2-ピリジニル)-1, 9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリ
 10 ン-4-オン

実施例 2-16 と同様の方法により、6, 7-ジフルオロ-3-メチル-1-
 (2-ピリジニル)-1, 9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリ
 ン-4-オンおよび1-ヨードプロパンから表題化合物を得た (収率 11%) 。
 融点 198-200℃ (酢酸エチル/ヘキサンから再結晶) 。

15 NMR (CDCl₃) δ : 0.55 (3H, t, J=7.6Hz) , 1.52-1.70 (2H, m) , 2.72
 (3H, s) , 3.95 (2H, t, J=7.6Hz) , 7.26 (1H, dd, J=6.0Hz, 12.2Hz) , 7.45
 (1H, ddd, J=1.2Hz, 4.8Hz, 7.4Hz) , 7.78 (1H, ddd, J=0.8Hz, 1.2Hz, 8.0Hz) ,
 8.00 (1H, ddd, J=1.8Hz, 7.4Hz, 8.0Hz) , 8.31 (1H, dd, J=9.2Hz, 10.8Hz) , 8.58
 (1H, ddd, J=0.8Hz, 1.8Hz, 4.8Hz) 。

20 元素分析値 : C₁₉H₁₆F₂N₄Oとして

計算値 : C, 64.40 ; H, 4.55 ; N, 15.81 ; F, 10.72。

実測値 : C, 64.34 ; H, 4.35 ; N, 15.67 ; F, 10.75。

実施例 2-94 6, 7-ジフルオロ-3-メチル-4-プロポキシ-1-
 25 (2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン

実施例 2-16 と同様の方法により、6, 7-ジフルオロ-3-メチル-1-
 (2-ピリジニル)-1, 9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリ
 ン-4-オンおよび1-ヨードプロパンから表題化合物を得た (収率 27%) 。
 融点 162-163℃ (酢酸エチル/ヘキサンから再結晶) 。

NMR (CDCl₃) δ : 1.20 (3H, t, J=7.4Hz) , 1.97-2.14 (2H, m) , 2.90 (3H, s) , 4.31 (2H, t, J=6.8Hz) , 7.23 (1H, ddd, J=1.0Hz, 4.8Hz, 7.4Hz) , 7.82-8.00 (3H, m) , 8.67 (1H, ddd, J=0.8Hz, 1.8Hz, 4.8Hz) , 8.78 (1H, ddd, J=0.8Hz, 1.0Hz, 8.2Hz) 。

5 元素分析値 : C₁₉H₁₆F₂N₄Oとして

計算値 : C, 64.40 ; H, 4.55 ; N, 15.81 ; F, 10.72。

実測値 : C, 64.49 ; H, 4.51 ; N, 15.80 ; F, 10.58。

10 実施例 2-95 6, 7-ジフルオロ-4-イソプロポキシ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン

実施例 2-16 と同様の方法により、6, 7-ジフルオロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1, 9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン-4-オンおよび2-ヨードプロパンから表題化合物を得た(収率42%)。融点159-160℃(酢酸エチルから再結晶)。

15 NMR (CDCl₃) δ : 1.48 (6H, d, J=6.2Hz) , 2.90 (3H, s) , 4.76-4.89 (1H, m) , 7.20-7.27 (1H, m) , 7.82-8.00 (3H, m) , 8.67 (1H, dd, J=1.0Hz, 4.8Hz) , 8.79 (1H, d, J=8.6Hz) 。

元素分析値 : C₁₉H₁₆F₂N₄Oとして

計算値 : C, 64.40 ; H, 4.55 ; N, 15.81。

20 実測値 : C, 64.33 ; H, 4.39 ; N, 15.75。

実施例 2-96 4, 7-ジクロロ-6-フルオロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン

25 実施例 2-1 と同様の方法により、4-クロロ-5-フルオロ-2-[[3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]安息香酸から表題化合物を得た(収率22%)。

融点214-215℃(酢酸エチルから再結晶)。

NMR (CDCl₃) δ : 2.97 (3H, s) , 7.22-7.29 (1H, m) , 7.89-7.98 (1H, m) , 8.07 (1H, d, J=10.0Hz) , 8.26 (1H, d, J=6.8Hz) , 8.66-8.73 (2H, m) 。

元素分析値： $C_{16}H_9Cl_2FN_4$ として

計算値：C, 55.35 ; H, 2.61 ; N, 16.14。

実測値：C, 55.37 ; H, 2.60 ; N, 15.86。

- 5 実施例 2-97 7-クロロ-6-フルオロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1, 9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-4-オン

実施例 2-13 と同様の方法により、4, 7-ジクロロ-6-フルオロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリンから表題化合物を得た (収率 61%)。

融点 264-265°C (エタノールから再結晶)。

NMR (DMSO- d_6) δ : 2.56 (3H, s) , 7.37-7.43 (1H, m) , 7.83-7.94 (2H, m) , 8.06 (1H, dt, J=1.0Hz, 7.9Hz) , 8.41 (1H, d, J=6.6Hz) , 8.57 (1H, d, J=4.8Hz) , 12.03 (1H, br s) 。

- 15 元素分析値： $C_{16}H_{10}ClFN_4O \cdot 0.25H_2O$ として
計算値：C, 57.67 ; H, 3.18 ; N, 16.81。
実測値：C, 57.66 ; H, 3.23 ; N, 16.86。

- 20 実施例 2-98 4, 6-ジクロロ-7-フルオロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン

実施例 2-1 と同様の方法により、5-クロロ-4-フルオロ-2-[[3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル] アミノ] 安息香酸から表題化合物を得た (収率 58%)。

融点 211°C (酢酸エチルから再結晶)。

- 25 NMR (CDCl₃) δ : 2.98 (3H, s) , 7.23-7.30 (1H, m) , 7.88 (1H, d, J=10.2Hz) , 7.94 (1H, ddd, J=1.8Hz, 7.4Hz, 8.4Hz) , 8.46 (1H, d, J=7.6Hz) , 8.67-8.72 (2H, m) 。

元素分析値： $C_{16}H_9Cl_2FN_4$ として

計算値：C, 55.35 ; H, 2.61 ; N, 16.14 ; Cl, 20.42 ; F, 5.47。

実測値：C, 55.33 ; H, 2.35 ; N, 16.15 ; C 1, 20.31 ; F, 5.35。

実施例 2-99 6-クロロ-7-フルオロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1, 9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-4-オン

実施例 2-13 と同様の方法により、4, 6-ジクロロ-7-フルオロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリンから表題化合物を得た (収率 79%)。

融点 284°C (エタノールから再結晶)。

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.54 (3H, s) , 7.40

(1H, ddd, J=1.0Hz, 4.8Hz, 7.4Hz) , 7.84 (1H, d, J=8.4Hz) , 8.05

(1H, ddd, J=1.8Hz, 7.4Hz, 8.4Hz) , 8.09 (1H, d, J=9.0Hz) , 8.14 (1H, d, 6.6Hz) , 8.56 (1H, ddd, J=0.8Hz, 1.8Hz, 4.8Hz) , 12.02 (1H, br s) 。

元素分析値：C₁₆H₁₀ClFN₄O として

計算値：C, 58.46 ; H, 3.07 ; N, 17.04 ; C 1, 10.78 ; F, 5.78。

実測値：C, 58.38 ; H, 2.97 ; N, 17.14 ; C 1, 10.76 ; F, 5.76。

実施例 2-100 3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン

4-クロロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン (1.0g、3.39mmol) のエタノール (30mL) 溶液に 5%パラジウム炭素 (0.8g、50%含水量) を加え、混合物を室温で水素雰囲気下 1 時間攪拌した。反応液を濾過して触媒を除去した後、濾液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン=6：4) で精製して、表題化合物 (収量 380mg、収率 43%) を得た。

融点 153-154°C (酢酸エチル/ヘキサンから再結晶)。

NMR (CDCl₃) δ : 2.82 (3H, s) , 7.18-7.25 (1H, m) , 7.48-7.56

(1H, m) , 7.76-7.85 (1H, m) , 7.89-8.05 (2H, m) , 8.21 (1H, d, J=8.4Hz) ,

8.59 (1H, s) , 8.65-8.70 (1H, m) , 8.94 (1H, d, J=8.4Hz) 。

実施例 2-101 3, 4-ジメチルー 1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン

- 5 オルトプロモアセトフェノン (1.09 g、5.5 mmol)、3-メチルー 1-フェニルー 1H-ピラゾール-5-イルアミン (0.87 g、5.0 mmol)、酢酸銅 (II) (91 mg、0.5 mmol) および炭酸カリウム (0.76 g、5.5 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液をアルゴン雰囲気下で 1 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、水に注いだ。
- 10 炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて塩基性にした後、有機物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水および水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) で精製して、表題化合物 (収量 0.21 g、収率 15%) を得た。
- 15 融点 157-159°C (酢酸エチル/ジエチルエーテルから再結晶)。
NMR (CDCl₃) δ : 2.97 (3H, s), 3.13 (3H, s), 7.17-7.24 (1H, m), 7.48-7.57 (1H, m), 7.73-7.82 (1H, m), 7.88-7.98 (1H, m), 8.14-8.24 (2H, m), 8.65-8.69 (1H, m), 8.96 (1H, d, J=8.6Hz) 。
- 元素分析値: C₁₇H₁₄N₄として
- 20 計算値: C, 74.43; H, 5.14; N, 20.42。
実測値: C, 74.28; H, 5.13; N, 20.56。

実施例 2-102 4-エチルー 3-メチルー 1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン

- 25 アルゴン雰囲気下、4-クロロ-3-メチルー 1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン (2.95 g、10.0 mmol) のテトラヒドロフラン (100 mL) 溶液を氷冷し、3モルエチルマグネシウムブロミドジエチルエーテル (4.00 mL、12.0 mmol) 溶液を滴下し、同温で 1 時間撹拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、有機物を酢酸エチルで抽出した。抽出

液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝２：１）で精製して、表題化合物（収量０．３３ｇ、収率１１％）を得た。

5 融点 112－114℃（酢酸エチル／ヘキサンから再結晶）。

NMR（CDCl₃） δ ：1.49（3H, t, J=7.6Hz），2.96（3H, s），3.59

（2H, q, J=7.6Hz），7.20（1H, ddd, J=1.0Hz, 4.8Hz, 7.4Hz），7.52

（1H, ddd, J=1.4Hz, 6.6Hz, 8.8Hz），7.77（1H, ddd, J=1.4Hz, 6.6Hz, 8.8Hz），7.93

（1H, ddd, J=1.8Hz, 7.4Hz, 8.4Hz），8.18（1H, dd, J=1.4Hz, 8.8Hz），8.23

10 （1H, dd, J=1.4Hz, 8.8Hz），8.67（1H, ddd, J=0.8Hz, 1.8Hz, 4.8Hz），8.97

（1H, ddd, J=0.8Hz, 1.0Hz, 8.4Hz）。

元素分析値：C₁₈H₁₆N₄・0.25H₂Oとして

計算値：C, 73.82；H, 5.68；N, 19.13。

実測値：C, 73.67；H, 5.74；N, 19.24。

15

実施例 2－103 3－メチルー４－プロピルー１－（２－ピリジニル）－
1H－ピラゾロ〔3, 4－b〕キノリン

実施例 2－102 と同様の方法により、４－クロロ－３－メチルー１－（２－
ピリジニル）－１H－ピラゾロ〔3, 4－b〕キノリンおよび２モルプロピルマ
グネシウムクロリドジエチルエーテル溶液から表題化合物を得た（収率１６％）。
融点 108－109℃（酢酸エチル／ヘキサンから再結晶）。

NMR（CDCl₃） δ ：1.16（3H, t, J=7.4Hz），1.78－1.97（2H, m），2.95

（3H, s），3.50－3.58（2H, m），7.20（1H, ddd, J=0.8Hz, 4.8Hz, 7.4Hz），7.51

（1H, ddd, J=1.2Hz, 6.6Hz, 8.8Hz），7.77（1H, ddd, J=1.2Hz, 6.6Hz, 8.6Hz），7.93

25 （1H, ddd, J=1.8Hz, 7.4Hz, 8.4Hz），8.15（2H, m），8.67

（1H, ddd, J=0.8Hz, 1.8Hz, 4.8Hz），8.97（1H, td, J=0.8Hz, 8.4Hz）。

元素分析値：C₁₉H₁₈N₄として

計算値：C, 75.47；H, 6.00；N, 18.53。

実測値：C, 75.18；H, 5.84；N, 18.59。

実施例 2-104 4-ブチル-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1
H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン

実施例 2-102 と同様の方法により、4-クロロ-3-メチル-1-(2-
5 ピリジニル)-1 H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリンおよび 2 モルブチルマグ
ネシウムクロリドテトラヒドロフラン溶液から表題化合物を得た (収率 15%)。
融点 102-103°C (酢酸エチル/ヘキサンから再結晶)。

NMR (CDCl₃) δ : 1.04 (3H, t, J=7.2Hz) , 1.52-1.66 (2H, m) , 1.70-
1.89 (2H, m) , 2.95 (3H, s) , 3.51-3.59 (2H, m) , 7.20

10 (1H, ddd, J=1.2Hz, 4.8Hz, 7.4Hz) , 7.51 (1H, ddd, J=1.4Hz, 6.6Hz, 8.8Hz) , 7.76
(1H, ddd, J=1.4Hz, 6.6Hz, 8.8Hz) , 7.93 (1H, ddd, J=1.8Hz, 7.4Hz, 8.4Hz) ,
8.14-8.24 (2H, m) , 8.66 (1H, ddd, J=0.8Hz, 1.8Hz, 4.8Hz) , 8.97
(1H, ddd, J=0.8Hz, 1.2Hz, 8.4Hz) 。

元素分析値 : C₂₀H₂₀N₄として

15 計算値 : C, 75.92 ; H, 6.37 ; N, 17.71。

実測値 : C, 75.74 ; H, 6.15 ; N, 17.82。

実施例 2-105 4-イソブチル-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-
1 H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン

20 実施例 2-102 と同様の方法により、4-クロロ-3-メチル-1-(2-
ピリジニル)-1 H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリンおよび 1 モルイソブチル
マグネシウムブロミドテトラヒドロフラン溶液から表題化合物を得た (収率 1
1%) 。

融点 87-88°C (酢酸エチル/ヘキサンから再結晶) 。

25 NMR (CDCl₃) δ : 1.04 (6H, d, J=6.6Hz) , 2.13-2.27 (1H, m) , 2.96
(3H, s) , 3.46 (2H, d, J=7.4Hz) , 7.21 (1H, ddd, J=1.0Hz, 4.8Hz, 7.4Hz) , 7.50
(1H, ddd, J=1.4Hz, 6.6Hz, 8.6Hz) , 7.77 (1H, ddd, J=1.4Hz, 6.6Hz, 8.6Hz) , 7.93
(1H, ddd, J=1.8Hz, 7.4Hz, 8.4Hz) , 8.15-8.24 (2H, m) , 8.67
(1H, ddd, J=0.8Hz, 1.8Hz, 4.8Hz) , 8.97 (1H, ddd, J=0.8Hz, 1.0Hz, 8.4Hz) 。

元素分析値： $C_{20}H_{20}N_4 \cdot H_2O$ として

計算値：C, 71.83 ; H, 6.63 ; N, 16.75。

実測値：C, 71.92 ; H, 6.66 ; N, 16.80。

5 実施例 2-106 3-メチル-4-ペンチル-1-(2-ピリジニル)-
1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン

実施例 2-102 と同様の方法により、4-クロロ-3-メチル-1-(2-
ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリンおよび 1 モルペンチルマ
グネシウムブロミドテトラヒドロフラン溶液から表題化合物を得た (収率 2
10 4%)。

融点 121-122°C (酢酸エチル/ヘキサンから再結晶)。

NMR (CDCl₃) δ : 0.95 (3H, t, J=7.0Hz) , 1.33-1.92 (6H, m) , 2.95

(3H, s) , 3.50-3.59 (2H, m) , 7.17-7.27 (1H, m) , 7.48-7.57 (1H, m) , 7.72-
7.82 (1H, m) , 7.88-7.98 (1H, m) , 8.14-8.24 (2H, m) , 8.64-8.69 (1H, m) ,
15 8.95-9.00 (1H, m) 。

元素分析値： $C_{21}H_{22}N_4$ として

計算値：C, 76.33 ; H, 6.71 ; N, 16.96。

実測値：C, 76.16 ; H, 6.89 ; N, 17.23。

20 実施例 2-107 3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ
[3, 4-b] キノリン-4-カルボニトリル

4-クロロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-
b] キノリン (5.89 g, 20.0 mmol) 、シアン化カリウム (2.0
4 g, 31.3 mmol) および 18-クラウン-6 (6.96 g, 26.3 mm
25 ol) のテトラヒドロフラン (90 ml) とアセトニトリル (90 ml) 溶液を
8 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、反応混合物を水に注いだ。水酸
化ナトリウム水溶液で弱アルカリ性にした後クロロホルムで抽出した。抽出液を
飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去し
た。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) で精

製して粗結晶を得た。得られた粗結晶を酢酸エチルから再結晶し表題化合物（収量 2.86 g、収率 50%）を得た。

融点 210–211°C（酢酸エチルから再結晶）。

NMR (CDCl₃) δ : 3.04 (3H, s) , 7.28–7.33 (1H, m) , 7.70–7.78

5 (1H, m) , 7.88–8.02 (2H, m) , 8.29 (1H, d, J=8.8Hz) , 8.38

(1H, dd, J=0.8Hz, 7.6Hz) , 8.69–8.77 (2H, m) 。

元素分析値 : C₁₇H₁₁N₅として

計算値 : C, 71.57 ; H, 3.89 ; N, 24.55。

実測値 : C, 71.44 ; H, 3.68 ; N, 24.49。

10

実施例 2–108 3–メチルー 1–(2–ピリジニル)–1H–ピラゾロ
[3, 4–b] キノリン–4–カルボキサミド

3–メチルー 1–(2–ピリジニル)–1H–ピラゾロ [3, 4–b] キノリン
–4–カルボニトリル (0.30 g, 1.1 mmol) と濃硫酸 (1.0 ml)
15 の酢酸 (6.0 ml) 溶液を 31.5 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却
後、反応混合物を氷水に注いだ。水酸化ナトリウム水溶液で中性にした後、クロ
ロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで
乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をメタノール/イソプロピルエ
ーテルから再結晶し表題化合物（収量 0.14 g、収率 44%）を得た。

20

融点 > 300°C（メタノール/イソプロピルエーテルから再結晶）。

NMR (CDCl₃ : CF₃CO₂D = 50 : 1) δ : 2.80 (3H, s) , 7.56–7.66

(1H, m) , 7.75–7.84 (1H, m) , 8.00–8.09 (1H, m) , 8.23 (2H, d, J=9.8Hz) ,

8.42–8.51 (1H, m) , 8.63–8.72 (2H, m) , hidden (2H) 。

元素分析値 : C₁₇H₁₃N₅Oとして

25

計算値 : C, 67.32 ; H, 4.32 ; N, 23.09。

実測値 : C, 67.15 ; H, 4.34 ; N, 22.97。

実施例 2–109 4–クロロ–1–(6–クロロ–2–ピリジニル)–3
–メチルー 1H–ピラゾロ [3, 4–b] キノリン

実施例 2-1 と同様の方法により、2-〔〔3-メチルー1-(6-クロロ-2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル〕アミノ〕安息香酸から表題化合物を得た(収率35%)。

融点 191-193°C (酢酸エチル/メタノールから再結晶)。

5 NMR (CDCl₃) δ : 2.99 (3H, s) , 7.25-7.29 (1H, m) , 7.58-7.66 (1H, m) , 7.80-7.88 (1H, m) , 7.91 (1H, d, J=8.0Hz) , 8.17 (1H, d, J=8.8Hz) , 8.39-8.44 (1H, m) , 8.83 (1H, dd, J=0.8Hz, 8.0Hz) 。

元素分析値 : C₁₆H₁₀Cl₂N₄として

計算値 : C, 58.38 ; H, 3.06 ; N, 17.02 ; Cl, 21.54。

10 実測値 : C, 58.43 ; H, 3.07 ; N, 17.03 ; Cl, 21.54。

実施例 2-110 1-(6-クロロ-2-ピリジニル)-3-メチルー1,9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ〔3,4-b〕キノリン-4-オン

15 実施例 2-31 と同様の方法により、4-クロロ-1-(6-クロロ-2-ピリジニル)-3-メチルー1H-ピラゾロ〔3,4-b〕キノリンから表題化合物を得た(収率18%)。

融点 251-253°C (メタノールから再結晶)。

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.61 (3H, s) , 7.35 (1H, t, J=7.4Hz) , 7.52 (1H, d, J=7.4Hz) , 7.69-7.82 (2H, m) , 7.89 (1H, d, J=8.0Hz) , 8.11 (1H, t, J=8.0Hz) , 8.22 (1H, d, J=8.6Hz) , 11.44 (1H, br s) 。

元素分析値 : C₁₆H₁₁ClN₄Oとして

計算値 : C, 61.84 ; H, 3.57 ; N, 18.03 ; Cl, 11.41。

実測値 : C, 61.64 ; H, 3.62 ; N, 17.78 ; Cl, 11.18。

25 実施例 2-111 4-クロロ-1-(6-エトキシ-2-ピリジニル)-3-メチルー1H-ピラゾロ〔3,4-b〕キノリン

参考例 2-2 と同様の方法により、2-クロロ-6-エトキシピリジンから調製した6-エトキシ-2-ヒドラジノピリジンを用いて、参考例 2-4 と同様の方法により、1-(6-エトキシ-2-ピリジニル)-3-メチルー1H-ピラ

ゾールー 5-イルアミンを得た。次に、参考例 2-5 および実施例 2-1 と同様の
の方法により、オルトヨード安息香酸および 1-(6-エトキシ-2-ピリジニ
ル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イルアミンから表題化合物を得た
(収率 36%)。

5 融点 212-215°C (酢酸エチル/メタノールから再結晶)。

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.62 (3H, t, J=7.1Hz), 2.75 (3H, s), 4.49
(2H, q, J=7.1Hz), 6.66 (1H, dd, J=0.74Hz, 8.1Hz), 7.23 (1H, d, J=8.4Hz),
7.29-7.38 (1H, m), 7.52 (1H, d, J=7.0Hz), 7.60-7.71 (1H, m), 7.77
(1H, t, J=8.1Hz), 8.54 (1H, d, J=8.4Hz)。

10

実施例 2-1 12 1-(6-エトキシ-2-ピリジニル)-3-メチル-
1,9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-b]キノリン-4-オン

実施例 2-1 3 と同様の方法により、4-クロロ-1-(6-エトキシ-2-
ピリジニル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]キノリンから表題化
15 合物を得た (収率 92%)。

融点 231-234°C (エタノール/ジエチルエーテルから再結晶)。

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.62 (3H, t, J=7.0Hz), 2.73 (3H, s), 4.47
(2H, q, J=7.0Hz), 6.63 (1H, dd, J=0.73Hz, 8.1Hz), 7.16 (1H, d, J=7.7Hz),
7.25-7.34 (1H, m), 7.49 (1H, d, J=7.7Hz), 7.57-7.66 (1H, m), 7.74
20 (1H, t, J=8.1Hz), 8.43 (1H, d, J=8.1Hz), 11.15 (1H, br s)。

20

実施例 2-1 13 4-クロロ-1-(5-クロロ-2-ピリジニル)-3-
メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]キノリン

実施例 2-1 と同様の方法により、2-[[3-メチル-1-(5-クロロ-
25 2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]安息香酸から表題化
合物を得た (収率 22%)。

融点 216-217°C (酢酸エチル/メタノールから再結晶)。

NMR (CDCl₃) δ : 2.97 (3H, s), 7.56-7.64 (1H, m), 7.78-7.91
(2H, m), 8.14 (1H, td, J=0.8Hz, 8.0Hz), 8.38 (1H, td, J=0.8Hz, 8.8Hz), 8.60

25

(1H, dd, J=0.8Hz, 2.4Hz) , 8.87 (1H, dd, J=0.8Hz, 8.8Hz) 。

元素分析値 : $C_{16}H_{10}Cl_2N_4$ として

計算値 : C, 58.38 ; H, 3.06 ; N, 17.02 ; Cl, 21.54。

実測値 : C, 58.28 ; H, 3.10 ; N, 16.94 ; Cl, 21.83。

5

実施例 2-114 1-(5-クロロ-2-ピリジニル)-3-メチル-1,9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-b]キノリン-4-オン

実施例 2-31 と同様の方法により、4-クロロ-1-(5-クロロ-2-ピリジニル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]キノリンから表題化合物を得た (収率 60%) 。

10

融点 262-263°C (メタノールから再結晶) 。

NMR (DMSO- d_6) δ : 2.60 (3H, s) , 7.34 (1H, t, J=7.6Hz) , 7.68-7.76 (1H, m) , 7.88 (1H, d, J=8.8Hz) , 8.00 (1H, t, J=8.4Hz) , 8.14

(1H, dd, J=2.6Hz, 8.8Hz) , 8.21 (1H, d, J=7.0Hz) , 8.57 (1H, d, J=2.6Hz) ,

15

11.74 (1H, br s) 。

元素分析値 : $C_{16}H_{11}ClN_4O \cdot 0.3H_2O$ として

計算値 : C, 60.79 ; H, 3.70 ; N, 17.72 ; Cl, 11.21。

実測値 : C, 60.91 ; H, 3.82 ; N, 17.71 ; Cl, 11.04。

20

実施例 2-115 4-クロロ-3-メチル-1-(5-メチル-2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]キノリン

実施例 2-29 と同様の方法により、アントラニル酸および 2-ブロモ-5-メチルピリジンから調製した 2-ヒドラジノ-5-メチルピリジンから表題化合物を得た (収率 22%) 。

25

融点 197-200°C (酢酸エチル/メタノールから再結晶) 。

NMR (CDCl₃) δ : 2.42 (3H, s) , 3.00 (3H, s) , 7.53-7.64 (1H, m) , 7.71-7.87 (2H, m) , 8.16 (1H, d, J=8.8Hz) , 8.36-8.43 (1H, m) , 8.46-8.52

(1H, m) , 8.66 (1H, d, J=8.8Hz) 。

元素分析値 : $C_{17}H_{13}ClN_4$ として

計算値 : C, 66.13 ; H, 4.24 ; N, 18.15。

実測値 : C, 66.16 ; H, 4.30 ; N, 18.10。

5 実施例 2-116 3-メチル-1-(5-メチル-2-ピリジニル)-1
H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-4-イルアミン

実施例 2-2 と同様の方法により、4-クロロ-3-メチル-1-(5-メチル-2-ピリジニル)-1 H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリンおよびアジ化ナトリウムから表題化合物を得た (収率 52%)。

融点 229-232°C (酢酸エチル/メタノールから再結晶)。

10 NMR (CDCl₃) δ : 2.38 (3H, s), 2.87 (3H, s), 5.60 (2H, br s),
7.25-7.38 (1H, m), 7.62-7.74 (2H, m), 7.84 (1H, d, J=8.8Hz), 8.00
(1H, d, J=8.8Hz), 8.44 (1H, s), 8.75 (1H, d, J=8.4Hz)。

元素分析値 : C₁₇H₁₅N₅として

計算値 : C, 70.57 ; H, 5.23 ; N, 24.21。

15 実測値 : C, 70.37 ; H, 5.51 ; N, 23.97。

実施例 2-117 3-メチル-1-(5-メチル-2-ピリジニル)-1,
9-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-4-オン 塩酸塩

20 実施例 2-13 と同様の方法により、4-クロロ-3-メチル-1-(5-メチル-2-ピリジニル)-1 H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリンから表題化合物を得た (収率 51%)。

融点 227-229°C (エタノールから再結晶)。

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.38 (3H, s), 2.61 (3H, s), 7.33

(1H, t, J=7.5Hz), 7.66-7.92 (3H, m), 8.03 (1H, d, J=8.4Hz), 8.22

25 (1H, d, J=7.0Hz), 8.43 (1H, s), 11.85 (1H, s)。

元素分析値 : C₁₇H₁₄N₄ · HCl · 0.5 H₂Oとして

計算値 : C, 60.81 ; H, 4.80 ; N, 16.68。

実測値 : C, 60.65 ; H, 5.25 ; N, 16.66。

実施例 2-118 4-クロロ-3-メチル-1-(3-メチル-2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]キノリン

参考例 2-3 および実施例 2-1 と同様の方法により、2-(2-オキソプロピル)-4H-3,1-ベンズオキサジーン-4-オンおよび 2-ヒドラジノー 3-メチルピリジンから表題化合物を得た (収率 21%)。

融点 160-161°C (酢酸エチル/ヘキサンから再結晶)。

NMR (CDCl₃) δ : 2.37 (3H, s), 2.98 (3H, s), 7.37

(1H, dd, J=4.8Hz, 7.6Hz), 7.52-7.60 (1H, m), 7.72-7.83 (2H, m), 8.05

(1H, td, J=0.8Hz, 8.8Hz), 8.39-8.44 (1H, m), 8.54-8.57 (1H, m)。

元素分析値 : C₁₇H₁₃ClN₄として

計算値 : C, 66.13; H, 4.24; N, 18.15; Cl, 11.48。

実測値 : C, 66.13; H, 4.28; N, 18.12; Cl, 11.51。

実施例 2-119 3-メチル-1-(3-メチル-2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]キノリン-4-イルアミン

実施例 2-2 と同様の方法により、4-クロロ-3-メチル-1-(3-メチル-2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]キノリンおよびアジ化ナトリウムから表題化合物を得た (収率 63%)。

融点 202-205°C (エタノールから再結晶)。

NMR (CDCl₃) δ : 2.35 (3H, s), 2.72 (3H, s), 5.67 (2H, br s),

7.20-7.33 (2H, m), 7.53-7.63 (1H, m), 7.69-7.76 (1H, m), 7.79-7.89

(2H, m), 8.51 (1H, dd, J=1.5Hz, 4.8Hz)。

元素分析値 : C₁₇H₁₅N₅として

計算値 : C, 70.57; H, 5.23; N, 24.21。

実測値 : C, 70.53; H, 5.35; N, 23.96。

実施例 2-120 3-メチル-1-(3-メチル-2-ピリジニル)-1,9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-b]キノリン-4-オン

実施例 2-13 と同様の方法により、4-クロロ-3-メチル-1-(3-メ

チルー 2-ピリジニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリンから表題化合物を得た (収率 49%)。

融点 184-185°C (エタノールから再結晶)。

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.43 (3H, s), 2.60 (3H, s), 7.26-7.34

5 (1H, m), 7.51 (1H, dd, J=4.8Hz, 7.6Hz), 7.62-7.76 (2H, m), 7.96-8.01

(1H, m), 8.21-8.25 (1H, m), 8.51 (1H, dd, J=1.6Hz, 4.8Hz), 11.78 (1H, br s)。

元素分析値 : C₁₇H₁₄N₄O · 1.2H₂Oとして

計算値 : C, 65.46 ; H, 5.30 ; N, 17.96。

10 実測値 : C, 65.47 ; H, 5.07 ; N, 17.81。

実施例 2-121 4-クロロ-3, 5-ジメチルー 1-(6-エトキシ-2-ピリジニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン

15 実施例 2-29 と同様の方法により、2-アミノ-6-メチル安息香酸および 2-クロロ-6-エトキシピリジンから調製した 6-エトキシ-2-ヒドラジノピリジンから表題化合物を得た (収率 32%)。

融点 146-148°C (酢酸エチルから再結晶)。

NMR (CDCl₃) δ : 1.48 (3H, t, J=7.0Hz), 2.96 (3H, s), 3.13 (3H, s),

4.57 (2H, q, J=7.0Hz), 6.69 (1H, d, J=8.1Hz), 7.31 (1H, d, J=7.0Hz), 7.63

20 (1H, t, J=7.0Hz), 7.78 (1H, t, J=7.7Hz), 7.96 (1H, d, J=7.7Hz), 8.12

(1H, d, J=8.1Hz)。

元素分析値 : C₁₉H₁₇ClN₄Oとして

計算値 : C, 64.68 ; H, 4.86 ; N, 15.88。

実測値 : C, 64.62 ; H, 4.81 ; N, 16.10。

実施例 2-122 3, 5-ジメチルー 1-(6-エトキシ-2-ピリジニル) - 1, 9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-4-オン

実施例 2-13 と同様の方法により、4-クロロ-3, 5-ジメチルー 1-(6-エトキシ-2-ピリジニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリンか

ら表題化合物を得た（収率 90 %）。

融点 213 – 215 °C（クロロホルムから再結晶）。

NMR (CDCl₃) δ : 1.61 (3H, t, J=7.0Hz) , 2.70 (3H, s) , 2.97 (3H, s) ,
4.45 (2H, q, J=7.0Hz) , 6.62 (1H, dd, J=0.7Hz, 8.1Hz) , 6.98 (2H, t, J=7.7Hz) ,
7.39 (1H, d, J=7.7Hz) , 7.47 (1H, d, J=8.1Hz) , 7.74 (1H, t, J=8.1Hz) , 10.93
(1H, s) 。

元素分析値 : C₁₉H₁₈N₄O₂ · 0.5 H₂O として

計算値 : C, 66.46 ; H, 5.58 ; N, 16.32。

実測値 : C, 67.06 ; H, 5.43 ; N, 16.32。

実施例 2-123 4-クロロ-3, 5-ジメチル-1-(3-メチル-2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン

実施例 2-29 と同様の方法により、2-アミノ-6-メチル安息香酸および
2-ヒドラジノ-3-メチルピリジンから表題化合物を得た（収率 38 %）。

融点 176 – 178 °C（メタノール／酢酸エチルから再結晶）。

NMR (CDCl₃) δ : 2.37 (3H, s) , 2.97 (3H, s) , 3.14 (3H, s) , 7.23-
7.30 (1H, m) , 7.35 (1H, dd, J=4.8Hz, 7.7Hz) , 7.54 (1H, dd, J=7.0Hz, 8.8Hz) ,
7.75-7.83 (1H, m) , 7.85-7.93 (1H, m) , 8.51-8.58 (1H, m) 。

元素分析値 : C₁₈H₁₅C1N₄ として

計算値 : C, 66.98 ; H, 4.68 ; N, 17.36。

実測値 : C, 66.94 ; H, 4.52 ; N, 17.51。

実施例 2-124 3, 5-ジメチル-1-(3-メチル-2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-4-イルアミン

実施例 2-2 と同様の方法により、4-クロロ-3, 5-ジメチル-1-(3-メチル-2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリンおよびア
ジ化ナトリウムから表題化合物を得た（収率 65 %）。

融点 271 – 274 °C（メタノール／クロロホルムから再結晶）。

NMR (CDCl₃) δ : 2.36 (3H, s) , 2.77 (3H, s) , 2.99 (3H, s) , 5.83

(2H, br s) , 6.95 (1H, d, J=7.0Hz) , 7.25-7.44 (2H, m) , 7.64-7.78 (2H, m) , 8.48-8.55 (1H, m) 。

元素分析値：C₁₈H₁₇N₅として

計算値：C, 71.27 ; H, 5.65 ; N, 23.09。

5 実測値：C, 70.89 ; H, 5.56 ; N, 22.96。

実施例 2-125 3, 5-ジメチル-1-(3-メチル-2-ピリジニル)-1, 9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-4-オン

10 実施例 2-13 と同様の方法により、4-クロロ-3, 5-ジメチル-1-(3-メチル-2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリンから表題化合物を得た (収率 73%) 。

融点 195-197℃ (エタノールから再結晶) 。

15 NMR (CDCl₃) δ : 2.71 (3H, s) , 2.72 (3H, s) , 2.99 (3H, s) , 6.98-7.05 (1H, m) , 7.28-7.49 (3H, m) , 7.80-7.88 (1H, m) , 8.39-8.45 (1H, m) , 11.50 (1H, br s) 。

元素分析値：C₁₈H₁₆N₄O · 2H₂Oとして

計算値：C, 63.52 ; H, 5.92 ; N, 16.46。

実測値：C, 63.77 ; H, 5.11 ; N, 16.50。

20 実施例 2-126 4-クロロ-3, 8-ジメチル-1-(6-メトキシ-2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン

8-メチル-2-(2-オキソプロピル)-4H-3, 1-ベンズオキサジン-4-オンおよび2-クロロ-6-メトキシピリジンから参考例 2-2 と同様の方法により調製した2-ヒドラジノ-6-メトキシピリジンを用いて、参考例 2-3 および実施例 2-1 と同様の方法により表題化合物を得た (収率 75%) 。

25 融点 148-151℃ (クロロホルム/ヘキサンから再結晶) 。

NMR (CDCl₃) δ : 2.87 (3H, s) , 2.97 (3H, s) , 4.15 (3H, s) , 6.69 (1H, d, J=8.1Hz) , 7.47 (1H, dd, J=6.8Hz, 8.6Hz) , 7.64-7.71 (1H, m) , 7.80 (1H, t, J=8.1Hz) , 8.20-8.30 (2H, m) 。

元素分析値：C₁₈H₁₅ClN₄Oとして

計算値：C, 63.81 ; H, 4.46 ; N, 16.54。

実測値：C, 63.87 ; H, 4.44 ; N, 16.46。

- 5 実施例 2-127 3, 8-ジメチル-1-(6-メトキシ-2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-4-イルアミン

実施例 2-2 と同様の方法により、4-クロロ-3, 8-ジメチル-1-(6-メトキシ-2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリンおよびアジ化ナトリウムから表題化合物を得た (収率 46%)。

- 10 融点 134-137°C (酢酸エチル/ヘキサンから再結晶)。

NMR (CDCl₃) δ : 2.80 (3H, s), 2.86 (3H, s), 4.13 (3H, s), 5.50 (2H, br s), 6.63 (1H, d, J=8.1Hz), 7.20-7.30 (1H, m), 7.56 (1H, d, J=6.6Hz), 7.70 (1H, d, J=6.6Hz), 7.78 (1H, t, J=8.1Hz), 8.44 (1H, d, J=7.7Hz)。

- 15 元素分析値：C₁₈H₁₇N₅O・H₂Oとして

計算値：C, 64.08 ; H, 5.68 ; N, 20.76。

実測値：C, 64.17 ; H, 5.43 ; N, 20.36。

- 20 実施例 2-128 4-クロロ-3, 8-ジメチル-1-(6-エトキシ-2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン

8-メチル-2-(2-オキソプロピル)-4H-3, 1-ベンズオキサジン-4-オンおよび2-クロロ-6-エトキシピリジンから参考例 2-2 と同様の方法により調製した6-エトキシ-2-ヒドラジノピリジンを用いて、参考例 2-3 および実施例 2-1 と同様の方法により表題化合物を得た (収率 62%)。

- 25 融点 151-153°C (酢酸エチルから再結晶)。

NMR (CDCl₃) δ : 1.46 (3H, t, J=7.1Hz), 2.86 (3H, s), 2.96 (3H, s), 4.60 (2H, q, J=7.1Hz), 6.66 (1H, dd, J=0.73Hz, 8.1Hz), 7.46 (1H, q, J=7.0Hz), 7.63-7.70 (1H, m), 7.79 (1H, t, J=8.1Hz), 8.15-8.28 (2H, m)。

元素分析値：C₁₉H₁₇ClN₄Oとして

計算値：C, 64.68 ; H, 4.86 ; N, 15.88 ; C 1, 10.05。

実測値：C, 64.54 ; H, 5.07 ; N, 15.69 ; C 1, 10.04。

実施例 2-129 3, 8-ジメチルー 1-(6-エトキシ-2-ピリジニ
5 ル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-4-イルアミン

実施例 2-2 と同様の方法により、4-クロロ-3, 8-ジメチルー 1-(6-
エトキシ-2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリンおよび
アジ化ナトリウムから表題化合物を得た (収率 82%)。

融点 184-187°C (クロロホルムから再結晶)。

10 NMR (CDCl₃) δ : 1.45 (3H, t, J=7.0Hz) , 2.81 (3H, s) , 2.87 (3H, s) ,
4.56 (2H, q, J=7.0Hz) , 5.47 (2H, br s) , 6.61 (1H, d, J=8.0Hz) , 7.25
(1H, q, J=7.0Hz) , 7.57 (1H, d, J=7.0Hz) , 7.70 (1H, d, J=8.0Hz) , 7.79
(1H, t, J=8.0Hz) , 8.43 (1H, d, J=8.0Hz) 。

元素分析値：C₁₉H₁₉N₅O として

15 計算値：C, 68.45 ; H, 5.74 ; N, 21.01。

実測値：C, 68.33 ; H, 6.00 ; N, 20.95。

実施例 2-130 3, 8-ジメチルー 1-(6-エトキシ-2-ピリジニ
ル)-1, 9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-4-オン

20 実施例 2-13 と同様の方法により、4-クロロ-3, 8-ジメチルー 1-
(6-エトキシ-2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリンか
ら表題化合物を得た (収率 73%)。

融点 239-241°C (クロロホルムから再結晶)。

25 NMR (CDCl₃) δ : 1.51 (3H, t, J=7.0Hz) , 2.52 (3H, s) , 2.72 (3H, s) ,
4.40 (2H, q, J=7.0Hz) , 6.60 (1H, dd, J=0.74Hz, 8.1Hz) , 7.18 (1H, t, J=8.1Hz) ,
7.40-7.48 (1H, m) , 7.53 (1H, dd, J=0.74Hz, 8.1Hz) , 7.73 (1H, t, J=8.1Hz) ,
8.30 (1H, d, J=7.3Hz) , 10.9 (1H, br s) 。

元素分析値：C₁₉H₁₈N₄O₂ として

計算値：C, 68.25 ; H, 5.43 ; N, 16.76。

実測値：C, 68.08 ; H, 5.59 ; N, 16.60。

実施例 2-131 4-クロロ-3, 8-ジメチル-1-(5-メチル-2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン

- 5 8-メチル-2-(2-オキソプロピル)-4H-3, 1-ベンズオキサジン-4-オンおよび2-ブロモ-5-メチルピリジンから参考例 2-2 と同様の方法により調製した2-ヒドラジノ-5-メチルピリジンを用いて、参考例 2-3 および実施例 2-1 と同様の方法により表題化合物を得た (収率 62%)。

融点 165-168°C (メタノール/酢酸エチルから再結晶)。

- 10 NMR (CDCl₃) δ : 2.42 (3H, s), 2.85 (3H, s), 2.99 (3H, s), 7.46 (1H, dd, J=7.7Hz, 8.4Hz), 7.62-7.72 (1H, m), 7.75 (1H, m), 8.23 (1H, m), 8.48 (1H, m), 8.88 (1H, d, J=8.4Hz)。

元素分析値：C₁₈H₁₅ClN₄として

計算値：C, 66.98 ; H, 4.68 ; N, 17.36。

- 15 実測値：C, 66.93 ; H, 4.59 ; N, 17.23。

実施例 2-132 3, 8-ジメチル-1-(5-メチル-2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-4-イルアミン

- 20 実施例 2-2 と同様の方法により、4-クロロ-3, 8-ジメチル-1-(5-メチル-2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリンおよびアジ化ナトリウムから表題化合物を得た (収率 43%)。

融点 257-260°C (酢酸エチルから再結晶)。

- 25 NMR (CDCl₃) δ : 2.39 (3H, s), 2.78 (3H, s), 2.87 (3H, s), 5.48 (2H, br s), 7.18-7.30 (1H, m), 7.55 (1H, d, J=6.6Hz), 7.65-7.75 (2H, m), 8.43 (1H, s), 9.02 (1H, d, J=8.1Hz)。

元素分析値：C₁₈H₁₇N₅として

計算値：C, 71.27 ; H, 5.65 ; N, 23.09。

実測値：C, 70.87 ; H, 5.57 ; N, 22.78。

実施例 2-133 4-クロロ-3, 8-ジメチル-1-(3-メチル-2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン

参考例 2-3 および実施例 2-1 と同様の方法により、8-メチル-2-(2-オキソプロピル)-4H-3, 1-ベンズオキサジン-4-オンおよび 2-ヒ
5 ドラジノ-3-メチルピリジンから表題化合物を得た(収率 57%)。

融点 182-185°C (クロロホルム/メタノールから再結晶)。

NMR (CDCl₃) δ : 2.42 (3H, s), 2.70 (3H, s), 2.99 (3H, s), 7.32-
7.50 (2H, m), 7.62 (1H, d, J=6.6Hz), 7.77-7.85 (1H, m), 8.26
(1H, d, J=8.8Hz), 8.54 (1H, dd, J=1.5Hz, 4.4Hz)。

10 元素分析値: C₁₈H₁₅ClN₄として

計算値: C, 66.98; H, 4.68; N, 17.36。

実測値: C, 67.10; H, 4.61; N, 17.13。

15 実施例 2-134 3, 8-ジメチル-1-(3-メチル-2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン-4-イルアミン

実施例 2-2 と同様の方法により、4-クロロ-3, 8-ジメチル-1-(3-メチル-2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリンおよびア
ジ化ナトリウムから表題化合物を得た(収率 68%)。

融点 199-202°C (酢酸エチルから再結晶)。

20 NMR (CDCl₃) δ : 2.43 (3H, s), 2.61 (3H, s), 2.76 (3H, s), 5.51
(2H, br s), 7.16 (1H, t, J=7.7Hz), 7.30 (1H, dd, J=4.8Hz, 7.7Hz), 7.48
(1H, d, J=6.6Hz), 7.67 (1H, d, J=8.1Hz), 7.76 (1H, d, J=7.7Hz), 8.52
(1H, dd, J=1.5Hz, 4.8Hz)。

元素分析値: C₁₈H₁₇N₅として

25 計算値: C, 71.27; H, 5.65; N, 23.09。

実測値: C, 71.23; H, 5.60; N, 22.87。

実施例 2-135 3, 8-ジメチル-1-(3-メチル-2-ピリジニル)-1, 9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン-4-オン

実施例 2-13 と同様の方法により、4-クロロ-3, 8-ジメチル-1-(3-メチル-2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリンから表題化合物を得た (収率 72%)。

融点 193-195°C (エタノールから再結晶)。

5 NMR (CDCl₃) δ : 2.56 (3H, s), 2.73 (3H, s), 2.80 (3H, s), 4.23 (1H, br s), 7.18 (1H, d, J=7.7Hz), 7.23 (1H, t, J=8.1Hz), 7.47-7.54 (1H, m), 7.71-7.78 (1H, m), 8.32-8.41 (2H, m)。

元素分析値 : C₁₈H₁₆N₄O · HCl · 0.7H₂O として

計算値 : C, 61.17; H, 5.25; N, 15.85。

10 実測値 : C, 61.22; H, 5.53; N, 15.76。

実施例 2-136 4-クロロ-3-メチル-1-(3-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン

15 実施例 2-1 と同様の方法により、2-[[3-メチル-1-(3-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル] アミノ] 安息香酸から表題化合物を得た (収率 50%)。

融点 144-145°C (酢酸エチルから再結晶)。

20 NMR (CDCl₃) δ : 2.93 (3H, s), 7.46 (1H, dd, J=4.8Hz, 8.2Hz), 7.52-7.60 (1H, m), 7.76-7.84 (1H, m), 8.11 (1H, d, J=8.2Hz), 8.33-8.38 (1H, m), 8.53 (1H, dd, J=1.4Hz, 4.8Hz), 8.81 (1H, ddd, J=1.4Hz, 2.6Hz, 8.4Hz), 9.79-9.80 (1H, m)。

元素分析値 : C₁₆H₁₁ClN₄ として

計算値 : C, 65.20; H, 3.76; N, 19.01; Cl, 12.03。

実測値 : C, 65.22; H, 3.73; N, 19.13; Cl, 11.91。

25

実施例 2-137 3-メチル-1-(3-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-4-イルアミン 2 塩酸塩

実施例 2-2 および 2-3 と同様の方法により、4-クロロ-3-メチル-1-(3-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリンおよびアジ化ナ

トリウムから表題化合物を得た（収率 72%）。

融点 234–237°C（メタノールから再結晶）。

NMR（DMSO- d_6 ） δ : 2.83 (3H, s) , 7.53 (1H, t, J=8.1Hz) , 7.83–8.05 (3H, m) , 8.58–8.85 (3H, m) , 9.00 (2H, br s) , 9.32 (1H, br s) 。

5 元素分析値：C₁₆H₁₃N₅ · 2HCl · 2H₂Oとして

計算値：C, 50.01 ; H, 4.98 ; N, 18.23 ; Cl, 18.45。

実測値：C, 49.98 ; H, 5.05 ; N, 18.18 ; Cl, 18.27。

10 実施例 2–138 3–メチルー1–（3–ピリジニル）–1,9–ジヒドロ–4H–ピラゾロ [3, 4–b] キノリン–4–オン

実施例 2–31 と同様の方法により、4–クロロ–3–メチルー1–（3–ピリジニル）–1H–ピラゾロ [3, 4–b] キノリンから表題化合物を得た（収率 37%）。

融点 282–283°C（エタノールから再結晶）。

15 NMR（DMSO- d_6 ） δ : 2.60 (3H, s) , 7.26–7.34 (1H, m) , 7.66–7.72 (3H, m) , 8.15 (1H, ddd, J=1.4Hz, 2.6Hz, 8.2Hz) , 8.22 (1H, d, J=8.2Hz) , 8.73 (1H, dd, J=1.4Hz, 4.6Hz) , 8.96 (1H, d, J=2.6Hz) , 11.93 (1H, br s) 。

元素分析値：C₁₆H₁₂N₄O · 0.5H₂Oとして

計算値：C, 67.36 ; H, 4.59 ; N, 19.64。

20 実測値：C, 67.50 ; H, 4.83 ; N, 19.61。

実施例 2–139 4–メトキシ–3–メチルー1–（3–ピリジニル）–1H–ピラゾロ [3, 4–b] キノリン

25 実施例 2–19 と同様の方法により、4–クロロ–3–メチルー1–（3–ピリジニル）–1H–ピラゾロ [3, 4–b] キノリンおよびメタノールから表題化合物を得た（収率 83%）。

融点 126–128°C（酢酸エチル／ヘキサンから再結晶）。

NMR（CDCl₃） δ : 2.88 (3H, s) , 4.28 (3H, s) , 7.43–7.53 (2H, m) , 7.73–7.82 (1H, m) , 8.13 (1H, d, J=8.4Hz) , 8.27 (1H, dd, J=1.2Hz, 8.4Hz) ,

8.52 (1H, dd, J=1.4Hz, 4.6Hz) , 8.87 (1H, ddd, J=1.4Hz, 2.6Hz, 8.4Hz) , 9.82 (1H, d, J=2.6Hz) 。

元素分析値：C₁₇H₁₄N₄Oとして

計算値：C, 70.33 ; H, 4.86 ; N, 19.30。

5 実測値：C, 70.11 ; H, 4.86 ; N, 19.12。

実施例 2-140 4-クロロ-3-メチル-1-(4-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン

10 実施例 2-1 と同様の方法により、2-〔〔3-メチル-1-(4-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル〕アミノ〕安息香酸から表題化合物を得た (収率 73%) 。

融点 165-168℃ (酢酸エチルから再結晶) 。

15 NMR (CDCl₃) δ : 2.91 (3H, s) , 7.56-7.64 (1H, m) , 7.79-7.88 (1H, m) , 8.15 (1H, d, J=8.4Hz) , 8.36 (1H, dd, J=0.7Hz, 8.8Hz) , 8.56 (2H, dd, J=1.5Hz, 5.0Hz) , 8.71 (2H, dd, J=1.5Hz, 4.8Hz) 。

元素分析値：C₁₆H₁₁ClN₄として

計算値：C, 65.20 ; H, 3.76 ; N, 19.01 ; Cl, 12.03。

実測値：C, 65.25 ; H, 3.79 ; N, 18.98 ; Cl, 12.05。

20 実施例 2-141 3-メチル-1-(4-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-4-イルアミン 2塩酸塩

実施例 2-2 および実施例 2-3 と同様の方法により、4-クロロ-3-メチル-1-(4-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリンおよびアジ化ナトリウムから表題化合物を得た (収率 36%) 。

25 融点 259-266℃ (エタノールから再結晶) 。

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.82 (3H, s) , 4.34 (2H, br s) , 7.40-7.49 (1H, m) , 7.73-7.90 (2H, m) , 8.55 (1H, d, J=8.4Hz) , 8.86 (2H, d, J=7.2Hz) , 9.04 (2H, d, J=6.6Hz) 。

元素分析値：C₁₆H₁₃N₅・2HClとして

計算値：C, 55.19 ; H, 4.34 ; N, 20.11 ; C 1, 20.36。

実測値：C, 54.93 ; H, 4.39 ; N, 19.84 ; C 1, 20.01。

実施例 2-142 N, N-ジメチル-N-〔3-メチル-1-(4-ピリ
5 ジニル)-1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕キノリン-4-イル〕アミン

実施例 2-8 と同様の方法により、4-クロロ-3-メチル-1-(4-ピリ
ジニル)-1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕キノリンおよび 2 モルジメチルアミン
テトラヒドロフラン溶液から表題化合物を得た (収率 51%)

融点 155-156°C (酢酸エチルから再結晶)。

10 NMR (CDCl₃) δ : 2.82 (3H, s) , 3.37 (6H, s) , 7.37-7.46 (1H, m) ,
7.68-7.76 (1H, m) , 8.12 (1H, d, J=8.6Hz) , 8.18 (1H, d, J=8.8Hz) , 8.61
(2H, dd, J=1.6Hz, 5.0Hz) , 8.68 (2H, dd, J=1.4Hz, 5.2Hz) 。

元素分析値：C₁₈H₁₇N₅として

計算値：C, 71.21 ; H, 5.65 ; N, 23.09。

15 実測値：C, 71.24 ; H, 5.52 ; N, 23.12。

実施例 2-143 3-メチル-1-(4-ピリジニル)-1, 9-ジヒド
ロ-4H-ピラゾロ〔3, 4-b〕キノリン-4-オン

実施例 2-12 と同様の方法により、2-〔〔3-メチル-1-(4-ピリジ
20 ニル)-1H-ピラゾール-5-イル〕アミノ〕安息香酸から表題化合物を得た
(収率 61%)

融点 > 300°C (酢酸エチル/メタノールから再結晶)。

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.60 (3H, s) , 7.32

(1H, ddd, J=1.6Hz, 6.6Hz, 8.0Hz) , 7.65-7.78 (2H, m) , 7.83 (2H, d, J=6.2Hz) ,
25 8.21 (1H, dd, J=1.4Hz, 8.0Hz) , 8.79 (2H, d, J=6.2Hz) , 11.94 (1H, br s) 。

元素分析値：C₁₆H₁₂N₄O・0.5H₂Oとして

計算値：C, 67.36 ; H, 4.59 ; N, 19.64。

実測値：C, 67.62 ; H, 4.44 ; N, 19.69。

実施例 2-144 4-クロロ-3-メチル-1-(2-ピリミジニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]キノリン

2-(2-オキソプロピル)-4H-3,1-ベンズオキサジン-4-オンおよび2-ヒドラジノピリミジンを用いて参考例 2-3 および実施例 2-1 と同様の方法により表題化合物を得た (収率 69%)。

融点 257-260°C (酢酸エチルから再結晶)。

NMR (CDCl₃) δ : 2.80 (3H, s), 7.24-7.36 (2H, m), 7.54-7.73

(2H, m), 8.43-8.50 (1H, m), 8.89 (2H, dd, J=1.5Hz, 5.1Hz)。

元素分析値: C₁₅H₁₀ClN₅として

計算値: C, 60.92; H, 3.41; N, 23.68; Cl, 11.99。

実測値: C, 60.63; H, 3.49; N, 23.59; Cl, 11.79。

実施例 2-145 3-メチル-1-(2-ピリミジニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]キノリン-4-イルアミン 塩酸塩

実施例 2-2 および 2-3 と同様の方法により、4-クロロ-3-メチル-1-(2-ピリミジニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]キノリンおよびアジ化ナトリウムから表題化合物を得た (収率 53%)。

融点 287-290°C (メタノールから再結晶)。

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.84 (3H, s), 7.50-7.63 (2H, m), 7.87-7.98

(1H, m), 8.29 (1H, d, J=8.4Hz), 8.73 (1H, d, J=8.1Hz), 8.92 (2H, br s),

9.00 (2H, d, J=4.8Hz)。

元素分析値: C₁₅H₁₂N₆・HCl・3H₂Oとして

計算値: C, 49.12; H, 5.22; N, 22.91。

実測値: C, 49.53; H, 4.94; N, 22.83。

実施例 2-146 3-メチル-1-(2-ピリミジニル)-1,9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-b]キノリン-4-オン

実施例 2-13 と同様の方法により、4-クロロ-3-メチル-1-(2-ピリミジニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]キノリンから表題化合物を得た

(収率 69%)。

融点 263-264°C (エタノールから再結晶)。

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.62 (3H, s), 7.32-7.41 (1H, m), 7.53
(1H, t, J=4.8Hz), 7.70-7.79 (1H, m), 8.06 (1H, d, J=7.6Hz), 8.24
5 (1H, dd, J=1.4Hz, 8.2Hz), 8.97 (2H, d, J=4.8Hz), 11.88 (1H, br s)。

元素分析値 : C₁₅H₁₁N₅O · 0.2H₂O として

計算値 : C, 64.14; H, 4.09; N, 24.93。

実測値 : C, 64.20; H, 4.29; N, 25.07。

10 実施例 2-147 4-クロロ-1-(4,6-ジメチル-2-ピリミジニル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]キノリン

参考例 2-3 および実施例 2-1 と同様の方法により、2-(2-オキソプロピル)-4H-3,1-ベンズオキサジーン-4-オンおよび 2-ヒドラジノー 4,6-ジメチルピリミジンから表題化合物を得た (収率 67%)。

15 融点 191-192°C (酢酸エチルから再結晶)。

NMR (CDCl₃) δ : 2.69 (6H, s), 3.01 (3H, s), 7.02 (1H, s), 7.61
(1H, ddd, J=1.2Hz, 8.4Hz, 8.6Hz), 7.83 (1H, ddd, J=1.6Hz, 8.4Hz, 8.6Hz), 8.24
(1H, d, J=8.4Hz), 8.41 (1H, dd, J=1.2Hz, 8.6Hz)。

元素分析値 : C₁₇H₁₄ClN₅ として

20 計算値 : C, 63.06; H, 4.36; N, 21.63; Cl, 10.95。

実測値 : C, 63.12; H, 4.29; N, 21.63; Cl, 10.91。

実施例 2-148 1-(4,6-ジメチル-2-ピリミジニル)-3-メチル-1,9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-b]キノリン-4-オン

25 実施例 2-12 と同様の方法により、2-[[3-メチル-1-(4,6-ジメチル-2-ピリミジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]安息香酸から表題化合物を得た (収率 49%)。

融点 312-315°C (エタノールから再結晶)。

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.61 (9H, s), 7.26 (1H, s), 7.31-7.40

234

(1H, m) , 7.69-7.78 (1H, m) , 7.92 (1H, d, J=8.0Hz) , 8.23

(1H, dd, J=1.2Hz, 8.2Hz) , 11.66 (1H, br s) 。

元素分析値：C₁₁H₁₅N₅Oとして

計算値：C, 66.87 ; H, 4.95 ; N, 22.94。

5 実測値：C, 66.80 ; H, 4.84 ; N, 22.95。

実施例 2-149 4-クロロ-3-メチル-1-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン

10 実施例 2-1 と同様の方法により、2-[[3-メチル-1-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]安息香酸から表題化合物を得た (収率 68%)

融点 208-209℃ (酢酸エチル/メタノールから再結晶)。

NMR (CDCl₃) δ : 2.96 (3H, s) , 7.19 (1H, d, J=3.4Hz) , 7.58-7.66

15 (1H, m) , 7.73 (1H, d, J=3.4Hz) , 7.81-7.89 (1H, m) , 8.25 (1H, d, J=8.8Hz) , 8.39 (1H, dd, J=1.4Hz, 8.8Hz) 。

元素分析値：C₁₄H₉ClN₄Sとして

計算値：C, 55.91 ; H, 3.02 ; N, 18.63 ; Cl, 11.79 ; S, 10.66。

実測値：C, 56.00 ; H, 2.93 ; N, 18.51 ; Cl, 11.66 ; S, 10.83。

20 実施例 2-150 3-メチル-1-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン-4-イルアミン

実施例 2-2 と同様の方法により、4-クロロ-3-メチル-1-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリンおよびアジ化ナトリウムから表題化合物を得た (収率 48%) 。

25 融点 261-263℃ (メタノールから再結晶)。

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.81 (3H, s) , 7.31-7.40 (1H, m) , 7.44

(1H, d, J=3.7Hz) , 7.58 (2H, br s) , 7.61 (1H, d, J=3.7Hz) , 7.66-7.75

(1H, m) , 7.83 (1H, dd, J=1.1Hz, 8.4Hz) , 8.46 (1H, dd, J=1.1Hz, 8.4Hz) 。

元素分析値：C₁₄H₁₁N₅Sとして

計算値 : C, 59.77 ; H, 3.94 ; N, 24.89。

実測値 : C, 59.42 ; H, 3.93 ; N, 24.53。

実施例 2-151 3-メチル-1-(1, 3-チアゾール-2-イル)-
5 1, 9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-4-オン

実施例 2-13 と同様の方法により、4-クロロ-3-メチル-1-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリンから表題化合物を得た (収率 61%)

融点 226-227°C (酢酸エチルから再結晶)。

10 NMR (DMSO-d₆) δ : 2.60 (3H, s), 7.35 (1H, t, J=7.6Hz), 7.60 (1H, d, J=3.6Hz), 7.67-7.76 (1H, m), 7.80 (1H, d, J=3.6Hz), 8.12 (1H, d, J=8.4Hz), 8.22 (1H, dd, J=1.0Hz, 7.6Hz), 11.72 (1H, br s)。

元素分析値 : C₁₄H₁₀N₄O S として

計算値 : C, 59.56 ; H, 3.57 ; N, 19.85 ; S, 11.36。

15 実測値 : C, 59.63 ; H, 3.53 ; N, 19.85 ; S, 11.36。

実施例 2-152 4-クロロ-3, 8-ジメチル-1-(2-キノリニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン

8-メチル-2-(2-オキソプロピル)-4H-3, 1-ベンズオキサジン-4-オンおよび 2-クロロキノリンから参考例 2-2 と同様の方法により調製した 2-ヒドラジノキノリンを用いて、参考例 2-3 および実施例 2-1 と同様の方法により表題化合物を得た (収率 42%)。

融点 165-168°C (メタノール/クロロホルムから再結晶)。

25 NMR (CDCl₃) δ : 2.91 (3H, s), 3.04 (3H, s), 7.44-7.57 (2H, m), 7.65-7.80 (2H, m), 8.10 (1H, br d, J=8.4Hz), 8.22-8.30 (2H, m), 8.38 (1H, d, J=8.8Hz), 9.21 (1H, d, J=8.8Hz)。

実施例 2-153 3, 8-ジメチル-1-(2-キノリニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-4-イルアミン

実施例 2-2 と同様の方法により、4-クロロ-3, 8-ジメチル-1-(2-キノリニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリンおよびアジ化ナトリウムから表題化合物を得た (収率 42%)。

融点 273-276°C (酢酸エチル/メタノールから再結晶)。

- 5 NMR (CDCl₃) δ : 2.84 (3H, s), 2.93 (3H, s), 5.86 (2H, br s), 7.22-7.30 (1H, m), 7.48 (1H, t, J=7.0Hz), 7.58 (1H, d, J=7.0Hz), 7.70 (1H, t, J=1.5Hz, 7.0Hz), 7.83 (2H, d, J=8.1Hz), 8.23 (1H, d, J=8.1Hz), 8.34 (1H, d, J=8.8Hz), 9.46 (1H, d, J=8.8Hz)。

元素分析値: C₂₁H₁₇N₅として

- 10 計算値: C, 74.32; H, 5.05; N, 20.63。

実測値: C, 73.83; H, 4.98; N, 20.31。

実施例 2-154 3, 8-ジメチル-1-(2-キノリニル)-1, 9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-4-オン

- 15 実施例 2-13 と同様の方法により、4-クロロ-3, 8-ジメチル-1-(2-キノリニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリンから表題化合物を得た (収率 63%)。

融点 255-257°C (エタノールから再結晶)。

- 20 NMR (DMSO-d₆) δ : 2.45 (3H, s), 2.51 (3H, s), 7.12 (1H, t, J=7.0Hz), 7.43-7.58 (2H, m), 7.66-8.00 (5H, m), 8.39 (1H, d, J=8.4Hz)。

元素分析値: C₂₁H₁₆N₄Oとして

計算値: C, 74.10; H, 4.74; N, 16.46。

実測値: C, 74.10; H, 4.76; N, 16.49。

25

実施例 2-155 4-クロロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] チエノ [2, 3-e] ピリジン

実施例 2-1 と同様の方法により、3-[[3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル] アミノ]-2-チオフェンカルボン酸から

表題化合物を得た（収率49％）。

融点230-231℃（酢酸エチル／アセトニトリルから再結晶）。

NMR（CDCl₃） δ ：2.93（3H, s），7.22-7.27（1H, m），7.62

（1H, d, J=5.6Hz），7.88-7.97（2H, m），8.61（1H, d, J=8.0Hz），8.69

5 （1H, d, J=4.4Hz）。

元素分析値：C₁₄H₉ClN₄Sとして

計算値：C，55.91；H，3.02；N，18.63。

実測値：C，55.96；H，3.12；N，18.72。

10 実施例2-156 3-メチルー1-（2-ピリジニル）-1,8-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-b]チエノ[2,3-e]ピリジン-4-オン

実施例2-12と同様の方法により、3-〔〔3-メチルー1-（2-ピリジニル）-1H-ピラゾール-5-イル〕アミノ〕-2-チオフェンカルボン酸から表題化合物を得た（収率28％）。

15 融点228-229℃（酢酸エチルから再結晶）。

NMR（DMSO-d₆） δ ：2.61（3H, s），7.36-7.42（1H, m），7.63

（1H, d, J=5.2Hz），7.91（1H, d, J=8.0Hz），8.02-8.10（2H, m），8.59-8.62

（1H, m），12.60（1H, br s）。

元素分析値：C₁₄H₁₀N₄OS・0.5H₂Oとして

20 計算値：C，57.72；H，3.81；N，19.23。

実測値：C，57.32；H，3.88；N，19.19。

実施例2-157 4-クロロ-1-（2-ピリジニル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]キノリン

25 2-〔〔1-（2-ピリジニル）-1H-ピラゾール-5-イル〕アミノ〕安息香酸（62.0g、0.221mol）のオキシ塩化リン（166g、1.08mol）溶液を1時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、氷水に注いだ。水酸化ナトリウム溶液を加えて中和した後、有機物をクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水および水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、

減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）で精製して、表題化合物（収量 47.4 g、収率 76%）を得た。

融点 153–156°C（酢酸エチル／メタノールから再結晶）。

5 NMR (CDCl₃) δ : 7.25–7.33 (1H, m) , 7.58–7.67 (1H, m) , 7.80–7.89 (1H, m) , 7.93–8.01 (1H, m) , 8.23 (1H, m) , 8.39 (1H, m) , 8.59 (1H, s) , 8.70 (1H, br d, J=5.1Hz) , 8.78 (1H, d, J=8.4Hz) 。

元素分析値 : C₁₅H₉ClN₄として

計算値 : C, 64.18 ; H, 3.23 ; N, 19.96。

10 実測値 : C, 64.04 ; H, 3.01 ; N, 19.94。

実施例 2–158 1–(2–ピリジニル)–1H–ピラゾロ [3, 4–b] キノリン–4–イルアミン 塩酸塩

15 実施例 2–2 および 2–3 と同様の方法により、4–クロロ–1–(2–ピリジニル)–1H–ピラゾロ [3, 4–b] キノリンおよびアジ化ナトリウムから表題化合物を得た（収率 78%）。

融点 312–315°C（メタノールから再結晶）。

20 NMR (DMSO–d₆) δ : 7.47–7.55 (1H, m) , 7.63 (1H, t, J=7.7Hz) , 7.95–8.21 (3H, m) , 8.45 (1H, d, J=8.4Hz) , 8.65–8.75 (2H, m) , 9.11 (1H, s) , 10.2 (2H, br s) 。

元素分析値 : C₁₅H₁₁N₅・HClとして

計算値 : C, 60.51 ; H, 4.06 ; N, 23.52 ; Cl, 11.91。

実測値 : C, 60.61 ; H, 4.06 ; N, 23.30 ; Cl, 11.83。

25 実施例 2–159 1–(2–ピリジニル)–1, 9–ジヒドロ–4H–ピラゾロ [3, 4–b] キノリン–4–オン

メタンスルホン酸（20 mL、0.31 mol）に五酸化二リン（5.00 g、35.2 mmol）を加えて 100°C に加熱した。同温でこの反応混合物を良く攪拌しながら、2–[1–(2–ピリジニル)–1H–ピラゾール–5–イル]

アミノ] 安息香酸 (1.94 g、6.92 mmol) の粉末を少量づつ加えた。反応混合物を同温度下で10分間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却後、反応混合物に氷水を加えた。さらに水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性にした後、有機物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水および水で洗浄した後、無

5 水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=99：1) で精製して、表題化合物 (収量1.35 g、収率74%) を得た。

融点 240–242°C (エタノールから再結晶)。

NMR (DMSO- d_6) δ : 7.32–7.40 (1H, m), 7.42–7.49 (1H, m), 7.71–7.80 (1H, m), 7.96–8.01 (1H, m), 8.07–8.15 (2H, m), 8.24–8.29 (1H, m), 8.39 (1H, s), 8.64–8.68 (1H, m), 12.03 (1H, br s)。

10

元素分析値：C₁₅H₁₀N₄Oとして

計算値：C, 68.69; H, 3.84; N, 21.36。

実測値：C, 68.68; H, 3.89; N, 21.36。

15 実施例 2-160 4, 6-ジクロロ-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン

実施例 2-1 と同様の方法により、5-クロロ-2-[[1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]安息香酸から表題化合物を得た

20 (収率25%)。

融点 175–176°C (酢酸エチルから再結晶)。

NMR (CDCl₃) δ : 7.28–7.34 (1H, m), 7.77 (1H, dd, J=2.4Hz, 9.0Hz), 7.93–8.01 (1H, m), 8.18 (1H, d, J=9.0Hz), 8.37 (1H, d, J=2.4Hz), 8.59 (1H, s), 8.66–8.71 (2H, m)。

25 元素分析値：C₁₅H₈Cl₂N₄・0.5H₂Oとして

計算値：C, 55.58; H, 2.80; N, 17.28; Cl, 21.87。

実測値：C, 55.42; H, 2.74; N, 17.25; Cl, 21.80。

実施例 2-161 6-クロロ-1-(2-ピリジニル)-1, 9-ジヒド

ロー 4 H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-4-オン

実施例 2-13 と同様の方法により、4, 6-ジクロロ-1-(2-ピリジニル)-1 H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリンから表題化合物を得た (収率 76%)。

5 融点 297-298°C (エタノールから再結晶)。

NMR (DMSO-d₆) δ : 7.46 (1H, ddd, J=1.0Hz, 5.0Hz, 7.4Hz), 7.79

(1H, dd, J=2.6Hz, 8.8Hz), 7.97 (1H, d, J=8.0Hz), 8.07-8.20 (3H, m), 8.40

(1H, s), 8.63-8.66 (1H, m), 11.89 (1H, br s)。

元素分析値 : C₁₅H₉ClN₄O として

10 計算値 : C, 60.72; H, 3.06; N, 18.88; Cl, 11.95。

実測値 : C, 60.52; H, 3.04; N, 18.79; Cl, 11.89。

実施例 2-162 4-クロロ-5-フルオロ-1-(2-ピリジニル)-1 H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン

15 参考例 2-5 および実施例 2-1 と同様の方法により、2-フルオロ-6-ヨード安息香酸および 1-(2-ピリジニル)-1 H-ピラゾール-5-イルアミンから表題化合物を得た (収率 64%)。

融点 173-176°C (酢酸エチルから再結晶)。

NMR (CDCl₃) δ : 7.18-7.34 (2H, m), 7.66-7.79 (1H, m), 7.92-8.07

20 (2H, m), 8.62 (1H, s), 8.66-8.73 (2H, m)。

元素分析値 : C₁₅H₈ClFN₄ として

計算値 : C, 60.31; H, 2.70; N, 18.76; Cl, 11.87; F, 6.36。

実測値 : C, 60.14; H, 2.57; N, 18.79; Cl, 11.81; F, 6.33。

25 実施例 2-163 5-フルオロ-1-(2-ピリジニル)-1, 9-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-4-オン

実施例 2-13 と同様の方法により、4-クロロ-5-フルオロ-1-(2-ピリジニル)-1 H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリンから表題化合物を得た (収率 92%)。

融点 278-281°C (エタノールから再結晶)。

NMR (DMSO-d₆) δ : 7.04 (1H, dq, J=1.0Hz, 8.0Hz) , 7.46
(1H, dq, J=1.0Hz, 4.8Hz) , 7.63-8.16 (4H, m) , 8.34 (1H, s) , 8.62-8.67
(1H, m) , 12.00 (1H, br s) 。

- 5 元素分析値 : C₁₅H₉FN₄O · 0.2H₂O として
計算値 : C, 63.47 ; H, 3.34 ; N, 19.74 ; F, 6.69。
実測値 : C, 63.25 ; H, 3.42 ; N, 19.79 ; F, 6.62。

10 実施例 2-164 4-クロロ-6-フルオロ-1-(2-ピリジニル)-
1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン

参考例 2-5 および実施例 2-1 と同様の方法により、2-フルオロ-5-ヨード安息香酸および 1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イルアミンから表題化合物を得た (収率 40%) 。

融点 176-179°C (酢酸エチル/ヘキサンから再結晶)。

- 15 NMR (CDCl₃) δ : 7.26-7.35 (1H, m) , 7.59-7.70 (1H, m) , 7.93-8.02
(2H, m) , 8.26 (1H, dd, J=5.4Hz, 9.4Hz) , 8.59 (1H, s) , 8.68-8.73 (2H, m) 。
- 元素分析値 : C₁₅H₈ClFN₄ · 0.2H₂O として
計算値 : C, 59.60 ; H, 2.80 ; N, 18.53 ; Cl, 11.73 ; F, 6.28。
実測値 : C, 59.58 ; H, 2.79 ; N, 18.62 ; Cl, 11.56 ; F, 6.02。

20

実施例 2-165 6-フルオロ-1-(2-ピリジニル)-1, 9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-4-オン

実施例 2-13 と同様の方法により、4-クロロ-6-フルオロ-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリンから表題化合物を得た
25 (収率 56%) 。

融点 263-266°C (エタノール/テトラヒドロフランから再結晶)。

NMR (DMSO-d₆) δ : 7.18-7.35 (2H, m) , 7.61
(1H, dd, J=5.0Hz, 9.0Hz) , 7.81 (1H, dd, J=3.3Hz, 10.2Hz) , 7.91-8.01 (1H, m) ,
8.11 (1H, s) , 8.47-8.51 (1H, m) , 8.92 (1H, d, J=8.4Hz) , hidden (1H) 。

元素分析値： $C_{15}H_9FN_4O \cdot 0.8HCl$ として

計算値：C, 58.22 ; H, 3.19 ; N, 18.11 ; F, 6.14。

実測値：C, 58.09 ; H, 2.90 ; N, 17.71 ; F, 5.84。

5 実施例 2-166 4-クロロ-1-(2-ピリジニル)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン

参考例 2-5 および実施例 2-1 と同様の方法により、オルトヨード安息香酸および 1-(2-ピリジニル)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イルアミンから表題化合物を得た (収率 53%)。

10 融点 166-168°C (酢酸エチル/ヘキサンから再結晶)。

NMR ($CDCl_3$) δ : 7.36-7.43 (1H, m) , 7.65-7.74 (1H, m) , 7.86-8.07 (2H, m) , 8.23 (1H, d, J=8.6Hz) , 8.48-8.54 (1H, m) , 8.62 (1H, d, J=8.4Hz) , 8.74-8.79 (1H, m) 。

元素分析値： $C_{16}H_8ClF_3N_4$ として

15 計算値：C, 55.11 ; H, 2.31 ; N, 16.07。

実測値：C, 55.12 ; H, 2.19 ; N, 16.26。

実施例 2-167 1-(2-ピリジニル)-3-トリフルオロメチル-1, 9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-4-オン

20 実施例 2-13 と同様の方法により、4-クロロ-1-(2-ピリジニル)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリンから表題化合物を得た (収率 78%)。

融点 231-233°C (エタノールから再結晶)。

25 NMR ($DMSO-d_6$) δ : 7.36-7.44 (1H, m) , 7.51-7.57 (1H, m) , 7.76-7.83 (1H, m) , 7.99-8.28 (4H, m) , 8.69-8.71 (1H, m) , 12.19 (1H, br s) 。

元素分析値： $C_{16}H_9F_3N_4O \cdot 0.25H_2O$ として

計算値：C, 57.40 ; H, 2.86 ; N, 16.74 ; F, 17.03。

実測値：C, 57.45 ; H, 2.84 ; N, 16.89 ; F, 16.96。

実施例 2-168 3-ブロモメチル-4-クロロ-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]キノリン

4-クロロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]キノリン (1.22 g、4.1 mmol)、N-ブロモコハク酸イミド (0.87 g、4.9 mmol) および 2,2'-アゾビス(イソブチロニトリル) (66 mg、0.4 mmol) の四塩化炭素 (40 mL) 溶液をアルゴン雰囲気下で 3 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、不溶の固形物を除去して、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:クロロホルム:酢酸エチル=2:1:1) で精製して、表題化合物 (収量 0.82 g、収率 53%) を得た。

融点 203-205°C (酢酸エチル/メタノールから再結晶)。

NMR (CDCl₃) δ: 5.17 (2H, s), 7.26-7.34 (1H, m), 7.60-7.70

(1H, m), 7.82-8.03 (2H, m), 8.18-8.24 (1H, m), 8.43-8.49 (1H, m), 8.68-8.73 (1H, m), 8.82-8.87 (1H, m)。

元素分析値: C₁₆H₁₀BrClN₄として

計算値: C, 51.43; H, 2.70; N, 15.00; Br, 21.39; Cl, 9.49。

実測値: C, 51.40; H, 2.72; N, 15.13; Br, 21.29; Cl, 9.73。

実施例 2-169 4-クロロ-3-エチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]キノリン

参考例 2-3 および実施例 2-1 と同様の方法により、2-(2-オキソブチル)-4H-3,1-ベンズオキサジン-4-オンおよび 2-ヒドラジノピリジンから表題化合物を得た (収率 43%)。

融点 132-135°C (酢酸エチル/ヘキサンから再結晶)。

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.57 (3H, t, J=7.3Hz), 3.41 (2H, q, J=7.3Hz),

7.30-7.38 (1H, m), 7.59-7.70 (1H, m), 7.81-7.95 (1H, m), 8.02-8.15

(1H, m), 8.34 (1H, d, J=8.1Hz), 8.40-8.47 (1H, m), 8.86-8.95 (2H, m)。

実施例 2-170 3-エチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ

[3, 4-b] キノリン-4-イルアミン 塩酸塩

実施例 2-2 および 2-3 と同様の方法により、4-クロロ-3-エチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリンおよびアジ化ナトリウムから表題化合物を得た (収率 62%)。

5 融点 249-252°C (メタノールから再結晶)。

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.40 (3H, t, J=7.3Hz), 3.30 (2H, q, J=7.3Hz), 7.44-7.68 (2H, m), 7.92-8.20 (3H, m), 8.43 (1H, d, J=8.4Hz), 8.65-8.72 (1H, m), 8.84 (1H, d, J=8.4Hz), hidden (2H)。

元素分析値: C₁₇H₁₅N₅ · HCl · 2.2H₂O として

10 計算値: C, 55.88; H, 5.63; N, 19.16; Cl, 9.70。

実測値: C, 55.81; H, 5.48; N, 19.18; Cl, 9.70。

実施例 2-171 3-エチル-1-(2-ピリジニル)-1,9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-4-オン

15 参考例 2-3 および実施例 2-12 と同様の方法により、2-(2-オキソブチル)-4H-3,1-ベンズオキサジン-4-オンおよび 2-ヒドラジノピリジンから表題化合物を得た (収率 43%)。

融点 191-193°C (酢酸エチルから再結晶)。

20 NMR (DMSO-d₆) δ : 1.46 (3H, t, J=7.3Hz), 3.17 (2H, q, J=7.3Hz), 7.20-7.25 (1H, m), 7.33 (1H, t, J=8.1Hz), 7.43 (1H, d, J=8.4Hz), 7.60-7.70 (1H, m), 7.85-7.94 (1H, m), 8.04 (1H, d, J=8.4Hz), 8.40-8.48 (2H, m), 11.48 (1H, br s)。

25 実施例 2-172 4-クロロ-3-イソプロピル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン

参考例 2-68 および 2-3 ならびに実施例 2-1 と同様の方法により、メルドラム酸、イソブチルクロリドおよび 2-ヒドラジノピリジンから表題化合物を得た (収率 5%)。

融点 146-148°C (酢酸エチル/ヘキサンから再結晶)。

NMR (CDCl₃) δ : 1.61 (6H, d, J=6.8Hz) , 3.94-4.08 (1H, m) , 7.21-7.25 (1H, m) , 7.56-7.63 (1H, m) , 7.77-7.86 (1H, m) , 7.88-7.97 (1H, m) , 8.20 (1H, d, J=8.4Hz) , 8.43 (1H, dd, J=1.2Hz, 8.8Hz) , 8.60 (1H, d, J=8.4Hz) , 8.72 (1H, d, J=4.0Hz) 。

5 元素分析値 : C₁₈H₁₅C1N₄として

計算値 : C, 66.98 ; H, 4.68 ; N, 17.36 ; C1, 10.98。

実測値 : C, 67.19 ; H, 4.64 ; N, 17.58 ; C1, 10.92。

10 実施例 2-173 3-イソプロピル-1-(2-ピリジニル)-1,9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-b]キノリン-4-オン

参考例 2-68 および 2-3 ならびに実施例 2-12 と同様の方法により、メルドラム酸、イソブチルクロリドおよび 2-ヒドラジノピリジンから表題化合物を得た (収率 16%) 。

融点 143-144°C (酢酸エチル/ヘキサンから再結晶) 。

15 NMR (CDCl₃) δ : 1.50 (6H, d, J=6.8Hz) , 3.63-3.76 (1H, m) , 7.18-7.24 (1H, m) , 7.29-7.37 (1H, m) , 7.44 (1H, d, J=8.0Hz) , 7.61-7.69 (1H, m) , 7.90 (1H, dt, J=1.2Hz, 8.4Hz) , 8.07 (1H, dd, J=0.8Hz, 8.4Hz) , 8.47-8.50 (2H, m) , 11.55 (1H, br s) 。

元素分析値 : C₁₈H₁₆N₄Oとして

20 計算値 : C, 71.04 ; H, 5.30 ; N, 18.41。

実測値 : C, 70.99 ; H, 5.30 ; N, 18.49。

25 実施例 2-174 3-イソブチル-1-(2-ピリジニル)-1,9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-b]キノリン-4-オン

参考例 2-11 および 2-3 ならびに実施例 2-12 と同様の方法により、メルドラム酸、イソバレルクロリドおよび 2-ヒドラジノピリジンから表題化合物を得た (収率 16%) 。

融点 167-169°C (酢酸エチル/ヘキサンから再結晶) 。

NMR (DMSO-d₆) δ : 0.99 (6H, d, J=6.6Hz) , 2.24-2.37 (1H, m) ,

2.91 (2H, d, J=7.0Hz) , 7.32-7.45 (2H, m) , 7.69-7.78 (1H, m) , 7.94
(1H, d, J=8.0Hz) , 8.04-8.12 (2H, m) , 8.24 (1H, dd, J=1.4Hz, 8.0Hz) , 8.63-
8.67 (1H, m) , 11.95 (1H, br s) 。

元素分析値：C₁₉H₁₈N₄O・0.2H₂Oとして

5 計算値：C, 70.88 ; H, 5.76 ; N, 17.40。

実測値：C, 70.93 ; H, 5.62 ; N, 17.45。

実施例 2-175 メチル 2-[4-クロロ-1-(2-ピリジニル)-
1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-3-イル] アセテート

10 参考例 2-5 および実施例 2-1 と同様の方法により、オルトヨード安息香酸
およびメチル 2-[5-アミノ-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール
-3-イル] アセテートから表題化合物を得た (収率 24%) 。

融点 152-153℃ (酢酸エチル/ジエチルエーテルから再結晶) 。

15 NMR (CDCl₃) δ : 3.75 (3H, s) , 4.47 (2H, s) , 7.24-7.31 (1H, m) ,
7.58-7.82 (1H, m) , 8.41-8.01 (2H, m) , 8.21 (1H, d, J=8.6Hz) , 8.40
(1H, dd, J=1.2Hz, 8.6Hz) , 8.67-8.72 (1H, m) , 8.87 (1H, d, J=8.4Hz) 。

元素分析値：C₁₈H₁₃ClN₄O₂として

計算値：C, 61.28 ; H, 3.71 ; N, 15.88。

実測値：C, 61.06 ; H, 3.78 ; N, 15.97。

20

実施例 2-176 メチル 2-[4-オキソ-1-(2-ピリジニル)-
4, 9-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-3-イル] アセテ
ート

25 実施例 2-13 と同様の方法により、メチル 2-[4-クロロ-1-(2-
ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-3-イル] アセテート
から表題化合物を得た (収率 84%) 。

融点 240-241℃ (酢酸エチルから再結晶) 。

NMR (CDCl₃) δ : 3.81 (3H, s) , 4.21 (2H, s) , 7.20-7.36 (2H, m) ,
7.45 (1H, d, J=7.6Hz) , 7.65 (1H, ddd, J=1.6Hz, 7.0Hz, 8.4Hz) , 7.88

(1H, ddd, J=1.6Hz, 7.0Hz, 8.4Hz) , 7.99 (1H, d, J=8.4Hz) , 8.41

(1H, d, J=8.0Hz) , 8.48-8.50 (1H, m) , 11.41 (1H, s) 。

元素分析値: $C_{18}H_{14}N_4O_3$ として

計算値: C, 64.66; H, 4.22; N, 16.76。

5 実測値: C, 64.56; H, 4.20; N, 16.88。

実施例 2-177 2-[4-オキソ-1-(2-ピリジニル)-4, 9-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン-3-イル]酢酸

10 メチル 2-[4-オキソ-1-(2-ピリジニル)-4, 9-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン-3-イル]アセテート (5.47 g、16.4 mmol) のメタノール (150 mL) 溶液に 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (15 mL) を氷冷下で加えて、室温で 2 時間攪拌した後、さらに 3 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、2 規定塩酸水溶液を加えて酸性にした後、生じた沈殿物を濾取した。濾取した粗結晶を水で洗浄した後、乾燥して、表題化合物 (収量 4.96 g、収率 95%) を得た。

15 融点 229-231°C (クロロホルム/メタノールから再結晶)。

NMR (DMSO- d_6) δ : 4.02 (2H, s) , 7.30-7.47 (2H, m) , 7.68-7.80 (1H, m) , 7.91 (1H, d, J=8.4Hz) , 8.02-8.25 (3H, m) , 8.61-8.68 (1H, m) , 11.99 (1H, s) , 12.6 (1H, br s) 。

20 元素分析値: $C_{17}H_{12}N_4O_3 \cdot 0.8H_2O$ として

計算値: C, 61.00; H, 4.10; N, 16.74。

実測値: C, 61.22; H, 4.09; N, 16.45。

25 実施例 2-178 2-[4-オキソ-1-(2-ピリジニル)-4, 9-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン-3-イル]アセトアミド

2-[4-オキソ-1-(2-ピリジニル)-4, 9-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン-3-イル]酢酸 (1.60 g、5.0 mmol) のテトラヒドロフラン (100 mL) / N, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 混合溶液に、1, 1'-カルボニルジイミダゾール (0.89 g、5.5

mmol) を加えて室温で30分間攪拌した。さらに25%アンモニア水を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を水に注いで、生じた沈殿物を濾取した。濾取した粗結晶を水で洗浄した後、乾燥して、表題化合物(収量0.94g、収率59%)を得た。

5 融点 302-305°C

NMR (DMSO-d₆) δ : 3.87 (2H, s) , 7.02 (1H, br s) , 7.30-7.45 (2H, m) , 7.70-7.79 (1H, m) , 7.94 (1H, d, J=8.4Hz) , 8.03-8.13 (2H, m) , 8.24 (1H, dd, J=1.0Hz, 8.0Hz) , 8.62-8.65 (1H, m) , 11.60 (2H, br s) 。

元素分析値 : C₁₇H₁₃N₅O₂ · 0.2H₂Oとして

10 計算値 : C, 63.23 ; H, 4.18 ; N, 21.69。

実測値 : C, 63.27 ; H, 4.09 ; N, 21.44。

実施例 2-179 エチル 4-クロロ-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン-3-カルボキシレート

15 参考例 2-5 および実施例 2-1 と同様の方法により、オルトヨード安息香酸およびエチル 5-アミノ-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートから表題化合物を得た(収率52%)。

融点 164-166°C (酢酸エチルから再結晶)。

20 NMR (CDCl₃) δ : 1.53 (3H, t, J=7.4Hz) , 4.60 (2H, q, J=7.4Hz) , 7.37 (1H, dq, J=1.0Hz, 5.0Hz) , 7.62-7.72 (1H, m) , 7.84-8.05 (2H, m) , 8.17-8.25 (1H, m) , 8.50-8.80 (3H, m) 。

元素分析値 : C₁₈H₁₃ClN₄O₂として

計算値 : C, 61.28 ; H, 3.71 ; N, 15.88 ; Cl, 10.05。

実測値 : C, 61.27 ; H, 3.80 ; N, 16.01 ; Cl, 9.82。

25

実施例 2-180 エチル 4-オキソ-1-(2-ピリジニル)-4, 9-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン-3-カルボキシレート

参考例 2-5 および実施例 2-12 と同様の方法により、オルトヨード安息香酸およびエチル 5-アミノ-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-3-

ーカルボキシレートから表題化合物を得た（収率63％）。

融点183－186℃（酢酸エチルから再結晶）。

NMR（CDCl₃） δ ：1.53（3H, t, J=7.0Hz），4.59（2H, q, J=7.0Hz），
7.25-7.48（3H, m），7.63-7.72（1H, m），7.91-8.01（1H, m），8.19

5 （1H, d, J=8.4Hz），8.48-8.60（2H, m），11.62（1H, br s）。

元素分析値：C₁₈H₁₄N₄O₃として

計算値：C, 64.66；H, 4.22；N, 16.76。

実測値：C, 64.63；H, 4.16；N, 16.76。

10 実施例2-181 4-オキソ-1-（2-ピリジニル）-4,9-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]キノリン-3-カルボン酸

実施例2-177と同様の方法により、メチル 4-オキソ-1-（2-ピリジニル）-4,9-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]キノリン-3-カルボキシレートから表題化合物を得た（収率92％）。

15 融点306－309℃

NMR（DMSO-d₆） δ ：7.48-7.59（2H, m），7.92

（1H, ddd, J=1.4Hz, 7.0Hz, 8.4Hz），8.03-8.07（1H, m），8.18

（1H, dd, J=1.8Hz, 8.4Hz），8.26-8.38（2H, m），8.71（1H, d, J=4.4Hz），12.40

（1H, br s），hidden（1H）。

20 元素分析値：C₁₆H₁₀N₄O₃として

計算値：C, 62.74；H, 3.29；N, 18.29。

実測値：C, 62.36；H, 3.21；N, 18.07。

25 実施例2-182 3-フェニル-1-（2-ピリジニル）-1,9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-b]キノリン-4-オン

オルトヨード安息香酸および参考例2-72と同様の方法によりベンゾイルアセトニトリルおよび2-ヒドラジノピリジンから調製した3-フェニル-1-（2-ピリジニル）-1H-ピラゾール-5-イルアミンを用いて、参考例2-5および実施例2-12と同様の方法により、表題化合物を得た（収率58％）。

融点 $237-240^{\circ}\text{C}$ (酢酸エチルから再結晶)。

NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.34-7.57 (5H, m), 7.73-7.81 (1H, m), 7.81-8.15 (3H, m), 8.31 (1H, dd, $J=1.4\text{Hz}, 8.2\text{Hz}$), 8.46-8.50 (2H, m), 8.67-8.70 (1H, m), 12.21 (1H, br s)。

5 元素分析値: $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$ として

計算値: C, 74.54; H, 4.17; N, 16.56。

実測値: C, 74.59; H, 4.20; N, 16.56。

10 実施例 2-183 4-クロロ-3-(4-メトキシフェニル)-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン

参考例 2-5 および実施例 2-1 と同様の方法により、オルトヨード安息香酸および 3-(4-メトキシフェニル)-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イルアミンから表題化合物を得た (収率 86%)。

融点 $205-207^{\circ}\text{C}$ (クロロホルム/メタノールから再結晶)

15 NMR (CDCl_3) δ : 3.92 (3H, s), 7.06 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.25-7.35 (1H, m), 7.56-7.67 (1H, m), 7.81 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.85-8.03 (2H, m), 8.24 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.44 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.70-8.80 (2H, m)。

元素分析値: $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 65.27; H, 4.23; N, 13.84。

20 実測値: C, 65.13; H, 4.48; N, 13.66。

実施例 2-184 3-(4-メトキシフェニル)-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン-4-イルアミン 塩酸塩

25 実施例 2-2 および 2-3 と同様の方法により、4-クロロ-3-(4-メトキシフェニル)-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリンから表題化合物を得た (収率 37%)。

融点 $248-251^{\circ}\text{C}$ (エタノールから再結晶)

NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.90 (3H, s), 7.22 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.48-7.70 (2H, m), 7.77 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.99-8.20 (3H, m), 8.49

(1H, d, J=8.8Hz) , 8.70-8.75 (1H, m) , 8.79 (1H, d, J=8.4Hz) , 10.20 (2H, br s) 。

元素分析値 : $C_{22}H_{17}N_5O \cdot HCl \cdot 3H_2O$ として

計算値 : C, 57.70 ; H, 5.28 ; N, 15.29 ; Cl, 7.74。

5 実測値 : C, 57.45 ; H, 5.20 ; N, 14.99 ; Cl, 8.05。

実施例 2-185 3-(4-メトキシフェニル)-1-(2-ピリジニル)-1,9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-b]キノリン-4-オン

10 参考例 2-5 および実施例 2-12 と同様の方法により、オルトヨード安息香酸および 3-(4-メトキシフェニル)-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イルアミンから表題化合物を得た (収率 73%) 。

融点 197-199°C (酢酸エチルから再結晶) 。

15 NMR (DMSO- d_6) δ : 3.86 (3H, s) , 7.08 (2H, td, J=2.4Hz, 9.0Hz) , 7.37 (1H, t, J=7.5Hz) , 7.42-7.49 (1H, m) , 7.72-7.80 (1H, m) , 8.05-8.13 (3H, m) , 8.31 (1H, dd, J=1.2Hz, 8.4Hz) , 8.50 (2H, td, J=2.4Hz, 9.0Hz) , 8.67 (1H, d, J=3.0Hz) , 12.20 (1H, br s) 。

元素分析値 : $C_{22}H_{16}N_4O_2$ として

計算値 : C, 71.73 ; H, 4.38 ; N, 15.21。

20 実測値 : C, 71.39 ; H, 4.35 ; N, 15.10。

実施例 2-186 4-クロロ-3-メチル-1-(2-ピリジニルメチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]キノリン

25 2-(2-オキソプロピル)-4H-3,1-ベンズオキサジン-4-オンおよび 2-クロロメチルピリジンから参考例 2-2 と同様の方法により調製した 2-ヒドラジノメチルピリジンを用いて、参考例 2-3 および実施例 2-1 と同様の方法により表題化合物を得た (収率 75%) 。

融点 113-115°C (酢酸エチルから再結晶)

NMR (CDCl₃) δ : 2.89 (3H, s) , 5.88 (2H, s) , 6.44 (1H, d, J=7.7Hz) , 7.12-7.20 (1H, m) , 7.46-7.62 (2H, m) , 7.70-7.80 (1H, m) , 8.06

(1H, d, J=8.8Hz) , 8.33-8.40 (1H, m) , 8.55-8.61 (1H, m) 。

元素分析値 : $C_{17}H_{13}ClN_4$ として

計算値 : C, 66.13 ; H, 4.24 ; N, 18.15 ; Cl, 11.48。

実測値 : C, 66.27 ; H, 4.12 ; N, 18.11 ; Cl, 11.42。

5

実施例 2-187 3-メチル-1-(2-ピリジニルメチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-4-イルアミン

実施例 2-2 と同様の方法により、4-クロロ-3-メチル-1-(2-ピリジニルメチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリンから表題化合物を得た (収率 81%) 。

10

融点 262-265°C (エタノールから再結晶)

NMR (DMSO- d_6) δ : 2.71 (3H, s) , 6.00 (2H, s) , 7.52-7.70

(3H, m) , 7.95-8.01 (2H, m) , 8.10-8.20 (1H, m) , 8.65-8.73 (2H, m) ,

hidden (1H) 。

15

元素分析値 : $C_{17}H_{15}N_5 \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$ として

計算値 : C, 55.00 ; H, 4.89 ; N, 18.86 ; Cl, 19.10。

実測値 : C, 55.21 ; H, 4.89 ; N, 18.82 ; Cl, 19.21。

20

実施例 2-188 N, N-ジメチル-N-[3-メチル-1-(2-ピリジニルメチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-4-イル] アミン

実施例 2-8 と同様の方法により、4-クロロ-3-メチル-1-(2-ピリジニルメチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリンおよび 2-モルジメチルアミンテトラヒドロフラン溶液から表題化合物を得た (収率 81%) 。

融点 166-168°C (酢酸エチルから再結晶)

25

NMR (CDCl₃) δ : 2.78 (3H, s) , 3.37 (6H, s) , 5.86 (2H, s) , 6.98

(1H, d, J=8.1Hz) , 7.10-7.19 (1H, m) , 7.25-7.37 (1H, m) , 7.49-7.68

(2H, m) , 7.98 (1H, dd, J=0.73Hz, 8.8Hz) , 8.17 (1H, dd, J=0.73Hz, 8.8Hz) ,

8.58 (1H, br d, J=4.8Hz) 。

元素分析値 : $C_{19}H_{19}N_5$ として

計算値：C, 71.90 ; H, 6.03 ; N, 22.07。

実測値：C, 71.72 ; H, 6.03 ; N, 21.90。

実施例 2-189 3-メチル-1-(2-ピリジニルメチル)-1,9-
ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-4-オン

実施例 2-19 と同様の方法により、4-クロロ-3-メチル-1-(2-ピリジニルメチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリンおよびメタノールから表題化合物を得た (収率 23%)。

融点 269-272°C (酢酸エチル/メタノールから再結晶)

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.51 (3H, s) , 5.57 (2H, s) , 7.14

(1H, d, J=8.1Hz) , 7.25-7.38 (2H, m) , 7.55 (1H, d, J=8.1Hz) , 7.65-7.85

(2H, m) , 8.23 (1H, d, J=8.1Hz) , 8.52 (1H, d, J=4.8Hz)。

元素分析値：C₁₇H₁₄N₄O として

計算値：C, 70.33 ; H, 4.86 ; N, 19.30。

実測値：C, 70.14 ; H, 4.80 ; N, 19.17。

実施例 2-190 4-メトキシ-3-メチル-1-(2-ピリジニルメチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン

実施例 2-19 と同様の方法により、4-クロロ-3-メチル-1-(2-ピリジニルメチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリンおよびメタノールから表題化合物を得た (収率 70%)。

融点 111-113°C (酢酸エチル/ヘキサンから再結晶)

NMR (CDCl₃) δ : 2.82 (3H, s) , 4.26 (3H, s) , 5.88 (2H, s) , 7.01

(1H, d, J=8.1Hz) , 7.10-7.20 (1H, m) , 7.35-7.77 (3H, m) , 8.04

(1H, d, J=8.1Hz) , 8.25 (1H, d, J=8.4Hz) , 8.59 (1H, d, J=5.8Hz)。

元素分析値：C₁₈H₁₆N₄O として

計算値：C, 71.04 ; H, 5.30 ; N, 18.41。

実測値：C, 70.97 ; H, 5.20 ; N, 18.29。

実施例 2-191 3-メチル-1-(3-ピリジニルメチル)-1,9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-b]キノリン-4-オン

実施例 2-12 と同様の方法により、2-[[3-メチル-1-(3-ピリジニルメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]安息香酸から表題化合物を得た(収率 58%)。

融点 285-288°C (酢酸エチル/メタノールから再結晶)

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.50 (3H, s), 5.53 (2H, s), 7.21-7.73 (5H, m), 8.19 (1H, d, J=8.1Hz), 8.51 (1H, d, J=4.0Hz), 8.55 (1H, s), 11.99 (1H, br s)。

元素分析値: C₁₇H₁₄N₄O・0.1H₂O として

計算値: C, 69.90; H, 4.90; N, 19.18。

実測値: C, 69.64; H, 5.01; N, 18.95。

実施例 2-192 3-メチル-1-(4-ピリジニルメチル)-1,9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-b]キノリン-4-オン

実施例 2-12 と同様の方法により、2-[[3-メチル-1-(4-ピリジニルメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]安息香酸から表題化合物を得た(収率 85%)。

融点 277-280°C (酢酸エチル/メタノールから再結晶)

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.52 (3H, s), 5.54 (2H, s), 7.13 (2H, d, J=6.0Hz), 7.21-7.33 (1H, m), 7.50 (1H, d, J=8.4Hz), 7.60-7.72 (1H, m), 8.20 (1H, dd, J=1.1Hz, 8.4Hz), 8.53 (2H, d, J=6.0Hz), 11.96 (1H, br s)。

元素分析値: C₁₇H₁₄N₄O として

計算値: C, 70.33; H, 4.86; N, 19.30。

実測値: C, 70.26; H, 4.84; N, 19.18。

実施例 2-193 3-メチル-1-(2-ピリジニル)-5,6,7,8-テトラヒドロシクロペンタ[b]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-4(1

H) -オン

下記実施例 2-194 と同様の方法により、エチル 2-オキソシクロペンタンカルボキシレートおよび 3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イルアミンから表題化合物を得た (収率 17%)。

5 融点 218-219°C (酢酸エチルから再結晶)。

NMR (CDCl₃) δ : 2.10-2.25 (2H, m), 2.69 (3H, s), 2.85

(2H, t, J=7.4Hz), 3.01 (2H, t, J=7.2Hz), 7.14-7.20 (1H, m), 7.81-7.90

(1H, m), 7.96 (1H, d, J=8.0Hz), 8.40 (1H, d, J=4.4Hz), 11.23 (1H, br s)。

元素分析値: C₁₅H₁₄N₄O · 0.1 H₂O として

10 計算値: C, 67.20; H, 5.34; N, 20.90。

実測値: C, 67.00; H, 5.12; N, 20.77。

実施例 2-194 3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-4-オン

15 ポリリン酸 (4.02 g) に 3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イルアミン (1.75 g、10.0 mmol) を加えて 130°C に加熱した。同温でこの混合物を良く攪拌しながらエチル 2-シクロヘキサノンカルボキシレート (1.70 ml、10.6 mmol) を徐々に加えた。混合物を同温下で 4 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、反応混合物に水を加えた。さらに水酸化ナトリウム水溶液を加えて中性にした後、有機物をクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 100:1~50:1~20:1) で精製した後、酢酸エチルから再結晶して、表題化合物 (収量 0.39 g、収率 14%) を得た。

25 融点 172-173°C (酢酸エチルから再結晶)。

NMR (CDCl₃) δ : 1.76-2.05 (4H, m), 2.60 (2H, t, J=5.4Hz), 2.70

(3H, s), 2.73 (2H, t, J=5.6Hz), 7.13-7.20 (1H, m), 7.81-7.90 (1H, m),

7.96 (1H, d, J=8.0Hz), 8.40 (1H, dd, J=0.8Hz, 5.2Hz), 10.85 (1H, br s)。

元素分析値: C₁₆H₁₆N₄O · 0.75 H₂O として

計算値：C, 65.40 ; H, 6.00 ; N, 19.07。

実測値：C, 65.50 ; H, 6.03 ; N, 19.08。

5 実施例 2-195 3-メチル-1-(2-ピリジニル)-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロシクロヘプタ [b] ピラゾロ [4, 3-e] ピリジン-4 (1H)-オン

実施例 2-194 と同様の方法により、メチル 2-オキソ-1-シクロヘプタンカルボキシレートおよび 3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イルアミンから表題化合物を得た (収率 15%)。

10 融点 184-185°C (酢酸エチル-ヘキサンから再結晶)。

NMR (CDCl₃) δ : 1.53-1.64 (2H, m) , 1.77-1.88 (4H, m) , 2.71

(3H, s) , 2.85-2.90 (4H, m) , 7.14-7.21 (1H, m) , 7.82-7.90 (1H, m) , 7.96

(1H, d, J=8.4Hz) , 8.41 (1H, dd, J=1.0Hz, 5.3Hz) , 10.97 (1H, br s)。

元素分析値：C₁₇H₁₈N₄O・H₂Oとして

15 計算値：C, 65.37 ; H, 6.45 ; N, 17.94。

実測値：C, 65.38 ; H, 6.30 ; N, 18.11。

実施例 2-196 4-クロロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] [1, 8] ナフチリジン

20 実施例 2-1 と同様の方法により、2-[[3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル] アミノ] ニコチン酸から表題化合物を得た (収率 69%)。

融点 204-205°C (酢酸エチル/メタノールから再結晶)。

NMR (CDCl₃) δ : 3.03 (3H, s) , 7.28 (1H, ddd, J=1.0Hz, 5.0Hz, 7.4Hz) ,

25 7.60 (1H, ddd, J=2.0Hz, 4.2Hz, 8.6Hz) , 7.97 (1H, ddd, J=1.8Hz, 7.4Hz, 8.4Hz) ,

8.69 (1H, ddd, J=0.8Hz, 1.8Hz, 5.0Hz) , 8.83 (1H, dd, J=2.0Hz, 8.6Hz) , 9.01

(1H, ddd, J=0.8Hz, 1.0Hz, 8.4Hz) , 9.26 (1H, dd, J=2.0Hz, 4.2Hz)。

元素分析値：C₁₅H₁₀ClN₅・0.25H₂Oとして

計算値：C, 60.01 ; H, 3.53 ; N, 23.33 ; Cl, 11.81。

実測値：C, 60.30 ; H, 3.68 ; N, 23.11 ; C 1, 11.83。

実施例 2-197 3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1,9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-b] [1, 8] ナフチリジン-4-オン

5 実施例 2-13 と同様の方法により、4-クロロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] [1, 8] ナフチリジンから表題化合物を得た (収率 50%)。

融点 > 300°C (クロロホルム/メタノールから再結晶)。

10 NMR (DMSO-d₆) δ : 2.59 (3H, s), 7.14 (1H, dd, J=4.4Hz, 7.8Hz), 7.22-7.28 (1H, m), 7.92-8.01 (1H, m), 8.48-8.65 (4H, m), 11.89 (1H, br s)。

元素分析値：C₁₅H₁₁N₅O · 0.5HCl として

計算値：C, 60.97 ; H, 3.92 ; N, 23.70。

実測値：C, 61.14 ; H, 3.52 ; N, 23.70。

15

参考例 2-76 4,5-ジフルオロ-2-[[1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]安息香酸

20 アルゴン雰囲気下、1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イルアミン (6.94 g、43.3 mmol)、2-クロロ-4,5-ジフルオロ安息香酸 (10.0 g、51.9 mmol)、酢酸銅 (II) (0.787 g、4.33 mmol) および炭酸カリウム (5.98 g、43.3 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (40 mL) 溶液を 3 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、反応混合物を水に注いだ。6 規定塩酸で弱酸性にした後、析出した粗結晶を濾取した。これを水で洗浄後風乾して、表題化合物 (収量 8.99 g、
25 収率 55%) を得た。

融点 242-245°C (エタノールから再結晶)。

NMR (DMSO-d₆) δ : 6.51 (1H, d, J=2.0Hz), 7.38

(1H, ddd, J=1.0Hz, 4.8Hz, 7.2Hz), 7.51 (1H, dd, J=7.0Hz, 13.6Hz), 7.72

(1H, d, J=2.0Hz), 7.84-7.95 (2H, m), 8.04 (1H, ddd, J=1.8Hz, 7.2Hz, 8.4Hz),

8. 47 (1H, ddd, J=0.8Hz, 1.8Hz, 4.8Hz) , 12. 24 (1H, br s) , hidden (1H) 。

元素分析値：C₁₅H₁₀F₂N₄O₂・0. 2H₂Oとして

計算値：C, 56. 32 ; H, 3. 28 ; N, 17. 52。

実測値：C, 56. 32 ; H, 3. 18 ; N, 17. 53。

5

参考例 2-77 3-オキソペンタンニトリル

シアノ酢酸エチル (17. 0 g、150 mmol)、塩化マグネシウム (14. 4 g、151 mmol)、およびトリエチルアミン (42 mL、301 mmol) のアセトニトリル (150 mL) 溶液を氷冷下、15分間攪拌した。同温で塩化プロピオニル (13. 8 g、150 mmol) を15分間かけて滴下し、滴下終了後室温まで昇温して24時間攪拌した。30%塩酸 (100 mL) を加えて、有機物をジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去することにより、粗エチル 2-シアノ-3-オキソペンタノエート (24. 6 g、97%) を得た。本品 (25. 4 g、150 mmol) をジメチルスルホキシド (50 mL) および水 (5 mL) の混合溶媒に溶解し、120℃で1. 5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、反応液を飽和食塩水に注ぎ、有機物をジクロロメタンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去することにより、表題化合物 (収量14. 6 g、定量的) を得た。

NMR (CDCl₃) δ : 1. 14 (3H, t, J=7. 4Hz) , 2. 66 (2H, q, J=7. 4Hz) , 3. 48 (2H, s) 。

10

15

20

参考例 2-78 3-エチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イルアミン

3-オキソペンタンニトリル (14. 6 g、150 mmol) および2-ヒドラジノピリジン (13. 6 g、125 mmol) のエタノール (150 mL) 氷冷溶液に、酢酸 (14. 3 mL、250 mmol) を加えて5時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、反応溶媒を減圧下で濃縮留去し、残渣に水を加えた。さらに水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性にした後、有機物を酢酸エチルで

25

抽出した。抽出液を飽和食塩水および水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝４：１）で精製することにより、表題化合物（収量２１．１ｇ、収率９０％）を得た。

5 NMR (CDCl₃) δ : 1.25 (3H, t, J=7.6Hz) , 2.59 (2H, q, J=7.6Hz) , 5.38 (1H, s) , 5.90 (2H, br s) , 7.04 (1H, ddd, J=1.2Hz, 5.0Hz, 7.4Hz) , 7.75 (1H, ddd, J=2.0Hz, 7.4Hz, 8.4Hz) , 7.94 (1H, ddd, J=0.8Hz, 1.2Hz, 8.4Hz) , 8.29 (1H, ddd, J=0.8Hz, 2.0Hz, 5.0Hz) 。

10 参考例２－７９ ３－メチルー１－（３－ピリジニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イルアミン ２塩酸塩

アミノクロトニトリル（８．２１ｇ、１００ｍｍｏｌ）および３－ヒドラジノピリジン ２塩酸塩（２０．７ｇ、１１４ｍｍｏｌ）の水（５０ｍＬ）溶液に、濃塩酸（１５ｍＬ）を加えて３０分間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、
15 反応溶媒を減圧下で濃縮留去し、析出した結晶を濾取した。得られた結晶を水で洗浄後風乾して、表題化合物（収量１３．６ｇ、収率５５％）を得た。

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.20 (3H, s) , 5.61 (1H, s) , 7.88 (1H, dd, J=5.0Hz, 8.4Hz) , 8.41 (1H, ddd, J=1.2Hz, 2.4Hz, 8.4Hz) , 8.75 (1H, dd, J=1.2Hz, 5.0Hz) , 9.00 (1H, d, J=2.4Hz) , hidden (3H) 。

20

参考例２－８０ ３－メチルー１－（４－ピリジニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イルアミン

４－クロロピリジン塩酸塩（２５．３ｇ、１６９ｍｍｏｌ）およびヒドラジン一水和物（４０．０ｍＬ、８２５ｍｍｏｌ）を１時間加熱還流した。反応液を
25 ０℃まで冷却後、析出した結晶を濾取した。これを冷１－プロパノールで洗浄後風乾して、粗４－ヒドラジノピリジン（収量１６．１ｇ、収率８８％）を得た。本品（７．６４ｇ、７０．０ｍｍｏｌ）およびアミノクロトニトリル（５．７５ｇ、７０．０ｍｍｏｌ）の水（３０ｍＬ）溶液に、濃塩酸（８ｍＬ）を加えて３０分間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、水酸化ナトリウム水溶液を加

えて塩基性にした後、有機物をクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗淨した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル～10%メタノール／酢酸エチル）で精製することにより、表題化合物（収量6.20g、収率5

融点109-110℃（酢酸エチル／ヘキサンから再結晶）。

NMR (CDCl₃) δ : 2.23 (3H, s) , 3.92 (2H, br s) , 5.51 (1H, s) , 7.64 (2H, dd, J=1.4Hz, 4.8Hz) , 8.63 (2H, dd, J=1.4Hz, 4.8Hz) 。

元素分析値 : C₉H₁₀N₄として

計算値 : C, 62.05 ; H, 5.79 ; N, 32.16。

実測値 : C, 62.12 ; H, 5.93 ; N, 32.10。

実施例2-198 4-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン

4, 5-ジフルオロ-2-[[1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]安息香酸(7.00g、22.1mmol)のオキシ塩化リン(10.3mL、111mmol)溶液を1時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、氷水に注いだ。水酸化ナトリウム溶液を加えて中和した後、有機物をクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水および水で洗淨した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）で精製して、表題化合物（収量3.99g、収率57%）を得た。

融点167-168℃（酢酸エチルから再結晶）。

NMR (CDCl₃) δ : 7.32 (1H, ddd, J=1.0Hz, 4.8Hz, 7.4Hz) , 7.93-8.03 (2H, m) , 8.12 (1H, dd, J=8.6Hz, 11.0Hz) , 8.57 (1H, s) , 8.65 (1H, ddd, J=0.8Hz, 1.0Hz, 8.4Hz) , 8.71 (1H, ddd, J=0.8Hz, 1.8Hz, 4.8Hz) 。

元素分析値 : C₁₅H₇ClF₂N₄として

計算値 : C, 56.89 ; H, 2.23 ; N, 17.69 ; Cl, 11.19 ; F, 12.00。

実測値 : C, 57.00 ; H, 2.31 ; N, 17.79 ; Cl, 11.21 ; F, 12.02。

実施例 2-199 6, 7-ジフルオロ-1-(2-ピリジニル)-1, 9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-4-オン

4-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ
 5 [3, 4-b] キノリン (3.17 g、10.0 mmol) のエタノール (160 mL) 溶液に、6 規定塩酸 (8 mL、48.0 mmol) を加えて 6 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、析出した結晶を濾取した。これをエタノールで洗浄後風乾し、得られた結晶をエタノールから再結晶して、表題化合物 (収量 2.47 g、収率 83%) を得た。

10 融点 > 300°C (エタノールから再結晶)。

NMR (DMSO-d₆) δ : 7.42-7.49 (1H, m), 7.95 (1H, d, J=8.4Hz), 8.01-8.05 (2H, m), 8.22 (1H, dd, J=7.0Hz, 12.4Hz), 8.37 (1H, s), 8.61-8.64 (1H, m), 12.15 (1H, br s)。

元素分析値 : C₁₅H₈F₂N₄O として

15 計算値 : C, 60.41; H, 2.70; N, 18.79; F, 12.74。

実測値 : C, 60.44; H, 2.73; N, 18.74; F, 12.84。

実施例 2-200 4-クロロ-3-エチル-6, 7-ジフルオロ-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン

20 アルゴン雰囲気下、3-エチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イルアミン (9.41 g、50.0 mmol)、2-クロロ-4, 5-ジフルオロ安息香酸 (9.63 g、50.0 mmol)、酢酸銅 (II) (0.908 g、5.00 mmol) および炭酸カリウム (6.91 g、50.0 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (50 mL) 溶液を 2 時間加熱還流した。

25 反応液を室温まで冷却後、反応混合物を水に注いだ。1 規定塩酸で弱酸性にした後、析出した粗結晶を濾取した。これを水で洗浄後風乾して、粗 4, 5-ジフルオロ-2-[[3-エチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]安息香酸 (収量 11.3 g、収率 66%) を得た。本品 (11.0 g、31.9 mmol) のオキシ塩化リン (15 mL、161 mmol) 溶液

を2時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、氷水に注いだ。水酸化ナトリウム溶液を加えて中和した後、有機物をクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水および水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）で精製して、表題化合物（収量5.50g、収率50%）を得た。

融点160-161°C（酢酸エチルから再結晶）。

NMR (CDCl₃) δ : 1.53 (3H, t, J=7.5Hz) , 3.39 (2H, q, J=7.5Hz) , 7.23-7.30 (1H, m) , 7.87-7.98 (2H, m) , 8.15 (1H, dd, J=8.4Hz, 11.0Hz) , 8.64-8.71 (2H, m) 。

元素分析値：C₁₇H₁₁ClF₂N₄として

計算値：C, 59.23 ; H, 3.22 ; N, 16.25 ; Cl, 10.28 ; F, 11.02。

実測値：C, 59.09 ; H, 3.12 ; N, 16.24 ; Cl, 10.25 ; F, 10.93。

実施例2-201 3-エチルー6, 7-ジフルオロ-1-(2-ピリジニル)-1, 9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン-4-オン

4-クロロ-3-エチルー6, 7-ジフルオロ-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン (2.49g、7.22mmol) のエタノール (120mL) 溶液に、6規定塩酸 (6mL、36.0mmol) を加えて6時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、析出した結晶を濾取した。これをエタノールで洗浄後風乾し、得られた結晶をエタノールから再結晶して、表題化合物（収量1.73g、収率73%）を得た。

融点247-248°C（エタノールから再結晶）。

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.33 (3H, t, J=7.4Hz) , 2.98 (2H, q, J=7.4Hz) , 7.41 (1H, ddd, J=1.0Hz, 5.0Hz, 7.4Hz) , 7.89 (1H, ddd, J=0.8Hz, 1.0Hz, 8.4Hz) , 8.00 (1H, dd, J=9.0Hz, 11.0Hz) , 8.07 (1H, ddd, J=1.8Hz, 7.4Hz, 8.4Hz) , 8.18 (1H, dd, J=7.0Hz, 12.0Hz) , 8.58 (1H, ddd, J=0.8Hz, 1.8Hz, 5.0Hz) , 12.07 (1H, br s) 。

元素分析値：C₁₇H₁₂F₂N₄Oとして

計算値：C, 62.57 ; H, 3.71 ; N, 17.17 ; F, 11.64。

実測値：C, 62.40 ; H, 3.70 ; N, 17.12 ; F, 11.62。

実施例 2-202 4-クロロ-6, 7-ジフルオロ-3-メチル-1-(3-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン

- 5 アルゴン雰囲気下、3-メチル-1-(3-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イルアミン 2塩酸塩 (11.0 g、44.5 mmol)、2-クロロ-4, 5-ジフルオロ安息香酸 (8.57 g、44.5 mmol)、酢酸銅 (I) (0.808 g、4.45 mmol) および炭酸カリウム (12.3 g、89.0 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (50 mL) 溶液を3時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、反応混合物を水に注いだ。1規定塩酸で弱酸性にした後、析出した粗結晶を濾取した。これを水で洗浄後風乾して、粗4, 5-ジフルオロ-2-[[3-メチル-1-(3-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]安息香酸 (収量9.24 g、収率63%) を得た。本品 (9.24 g、28.0 mmol) のオキシ塩化リン (13 mL、139 mmol) 溶液を3時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、反応溶媒を減圧下で濃縮留去して、残渣を氷水に注いだ。水酸化ナトリウム溶液を加えて中和した後、有機物をクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水および水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) で精製して、表題化合物 (収量0.77 g、収率8%) を得た。
- 10
- 15
- 20

融点 192-194°C (酢酸エチルから再結晶)。

NMR (CDCl₃) δ : 2.92 (3H, s), 7.46 (1H, dd, J=4.6Hz, 8.4Hz), 7.85 (1H, dd, J=7.6Hz, 11.2Hz), 8.09 (1H, dd, J=8.6Hz, 11.2Hz), 8.55 (1H, dd, J=1.4Hz, 4.6Hz), 8.73 (1H, ddd, J=1.4Hz, 2.4Hz, 8.4Hz), 9.73 (1H, d, J=2.2Hz)。

25

元素分析値：C₁₆H₉ClF₂N₄として

計算値：C, 58.11 ; H, 2.74 ; N, 16.94 ; Cl, 10.72 ; F, 11.49。

実測値：C, 58.18 ; H, 2.83 ; N, 17.00 ; Cl, 10.72 ; F, 11.34。

実施例 2-203 6, 7-ジフルオロ-3-メチル-1-(3-ピリジニル)-1, 9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-4-オン
2 塩酸塩

4-クロロ-6, 7-ジフルオロ-3-メチル-1-(3-ピリジニル)-1
5 H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン (0.70 g、2.12 mmol) のエタ
ノール (40 mL) 溶液に、6 規定塩酸 (2 mL、12.0 mmol) を加えて
2.5 日間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、析出した結晶を濾取した。
これをエタノールで洗浄後風乾して、表題化合物 (収量 0.27 g、収率 3
3%) を得た。

10 融点 > 300°C。

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.57 (3H, s) , 7.74 (1H, dd, J=6.8Hz, 11.8Hz) ,
7.89 (1H, dd, J=5.0Hz, 8.4Hz) , 8.02 (1H, dd, J=9.0Hz, 11.2Hz) , 8.41-8.46
(1H, m) , 8.83 (1H, dd, J=1.2Hz, 5.0Hz) , 9.14 (1H, d, J=2.2Hz) , hidden
(1H) 。

15 実施例 2-204 4-クロロ-6, 7-ジフルオロ-3-メチル-1-
(4-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン
アルゴン雰囲気下、3-メチル-1-(4-ピリジニル)-1H-ピラゾール-
5-イルアミン (5.80 g、33.3 mmol) 、2-クロロ-4, 5-ジフ
20 ルオロ安息香酸 (5.78 g、30.0 mmol) 、酢酸銅 (II) (0.54
5 g、3.00 mmol) および炭酸カリウム (4.15 g、30.0 mmol)
1) の N, N-ジメチルホルムアミド (30 mL) 溶液を 2 時間加熱還流した。
反応液を室温まで冷却後、反応混合物を水に注いだ。1 規定塩酸で弱酸性にした
後、析出した粗結晶を濾取した。これを水で洗浄後風乾して、粗 4, 5-ジフル
25 オロ-2-[[3-メチル-1-(4-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-
イル] アミノ] 安息香酸 (収量 6.44 g、収率 65%) を得た。本品 (5.5
0 g、16.7 mmol) のオキシ塩化リン (10 mL、107 mmol) 溶液
を 3 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、残渣を氷水に注いだ。水酸化
ナトリウム溶液を加えて中和した後、有機物をクロロホルムで抽出した。抽出液

を飽和食塩水および水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム～１％メタノール／クロロホルム）で精製して、表題化合物（収量０．８８ｇ、収率１６％）を得た。

- 5 融点 226－228℃（酢酸エチル／メタノールから再結晶）。
- NMR（CDCl₃） δ ：2.91（3H, s），7.91（1H, dd, J=7.6Hz, 11.2Hz），8.11（1H, dd, J=8.6Hz, 11.0Hz），8.50（2H, dd, J=1.6Hz, 4.8Hz），8.72（2H, dd, J=1.6Hz, 4.8Hz）。

元素分析値：C₁₆H₉ClF₂N₄として

- 10 計算値：C，58.11；H，2.74；N，16.94；Cl，10.72；F，11.49。
- 実測値：C，58.02；H，2.80；N，16.87；Cl，10.42；F，11.75。

実施例 2－205 6，7－ジフルオロ－3－メチル－1－（4－ピリジニル）－1，9－ジヒドロ－4H－ピラゾロ〔3，4－b〕キノリン－4－オン

15 2塩酸塩

- 4－クロロ－6，7－ジフルオロ－3－メチル－1－（4－ピリジニル）－1H－ピラゾロ〔3，4－b〕キノリン（０．８０ｇ、２．４２mmol）のエタノール（４０mL）溶液に、６規定塩酸（２mL、１２．０mmol）を加えて６時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、析出した結晶を濾取した。これを
- 20 エタノールで洗浄後風乾した。得られた結晶をエタノールから再結晶して、表題化合物（収量０．５１ｇ、収率５５％）を得た。

融点 237－240℃（エタノールから再結晶）。

- NMR（DMSO－d₆） δ ：2.81（3H, s），8.14（1H, dd, J=7.6Hz, 11.4Hz），8.27（1H, dd, J=8.8Hz, 11.2Hz），8.82（2H, d, J=7.0Hz），8.94（2H, d, J=7.0Hz），
- 25 hidden（1H）。

元素分析値：C₁₆H₁₀F₂N₄O・2HClとして

計算値：C，49.89；H，3.14；N，14.54；Cl，18.41；F，9.86。

実測値：C，49.99；H，3.14；N，14.69；Cl，18.04；F，9.87。

参考例 2-81 2-ヒドラジノー 6-メチルピリジン

2-クロロ 6-メチルピリジン (50.6 g、397 mmol) およびヒドラジン-水和物 (80 mL、1.65 mol) を 20 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、過剰の抱水ヒドラジンを減圧下で濃縮留去して、残渣を水に注いだ。水酸化ナトリウム溶液を加えて塩基性にした後、有機物をクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水および水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣を冷却し、析出した結晶を石油エーテルで洗浄して、表題化合物 (収量 31.0 g、収率 63%) を得た。融点 54-56°C。

NMR (CDCl₃) δ : 2.40 (3H, s) , 3.61 (2H, br s) , 5.82 (1H, br s) , 6.53 (1H, d, J=8.0Hz) , 6.54 (1H, d, J=7.4Hz) , 7.39 (1H, dd, J=7.4Hz, 8.0Hz) 。

参考例 2-82 3-メチル-1-(6-メチル-2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イルアミン

アミノクロトニトリル (20.5 g、0.25 mol) および 2-ヒドラジノー 6-メチルピリジン (31.0 g、0.252 mol) のエタノール (200 mL) 氷冷溶液に、酢酸 (30 g、0.5 mol) を加えて 2 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、反応溶媒を減圧下で濃縮留去し、残渣に水を加えた。さらに水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性にした後、有機物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水および水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製することにより、表題化合物 (収量 41.3 g、収率 88%) を得た。

融点 149-150°C (酢酸エチルから再結晶) 。

NMR (CDCl₃) δ : 2.22 (3H, s) , 2.50 (3H, s) , 5.34 (1H, s) , 5.95 (2H, br s) , 6.90 (1H, dd, J=0.8Hz, 7.0Hz) , 7.63 (1H, dd, J=7.0Hz, 8.4Hz) , 7.72 (1H, dd, J=0.8Hz, 8.4Hz) 。

元素分析値 : C₁₀H₁₂N₄として

計算値 : C, 63.81 ; H, 6.43 ; N, 29.77。

実測値：C, 63.94 ; H, 6.51 ; N, 29.90。

実施例 2-206 1-(2-ピリジニル)-1, 9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン-4-オン

5 4-クロロ-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン (1.4 g、0.050 mmol) のエタノール (600 mL) 溶液に、6 規定塩酸 (30 mL) を加えて 12 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、反応溶媒を減圧下で濃縮留去した。残渣に水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性にした後、有機物をクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水および水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=96：4) で精製して、表題化合物 (収量 10.8 g、収率 82%) を得た。

15 実施例 2-207 4-クロロ-3-メチル-1-(6-メチル-2-ピリジニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノリン

アルゴン雰囲気下、3-メチル-1-(6-メチル-2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イルアミン (7.03 g、37.3 mmol)、2-ヨード安息香酸 (10.2 g、41.0 mmol)、酢酸銅 (II) (0.745 g、4.10 mmol) および炭酸カリウム (5.67 g、41.0 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) 溶液を 2 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、反応混合物を水に注いだ。1 既定塩酸で弱酸性にした後、析出した粗結晶を濾取した。これを水で洗浄後風乾して、粗 2-[[3-メチル-1-(6-メチル-2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]安息香酸 (収量 10.6 g、収率 92%) を得た。本品 (9.5 g、30.8 mmol) のオキシ塩化リン (15 mL、161 mmol) 溶液を 1 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、残渣を氷水に注いだ。水酸化ナトリウム溶液を加えて中和した後、有機物をクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水および水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) で精製して

、表題化合物（収量 2.37 g、収率 25%）を得た。

融点 154°C（酢酸エチルから再結晶）。

NMR (CDCl₃) δ : 2.71 (3H, s) , 3.01 (3H, s) , 7.13 (1H, d, J=7.8Hz) ,
7.55-7.63 (1H, m) , 7.78-7.87 (2H, m) , 8.16 (1H, dd, J=1.0Hz, 8.8Hz) , 8.38-
5 8.43 (1H, m) , 8.58 (1H, d, J=1.0Hz, 8.4Hz) , 7.69 (1H, d, J=8.0Hz) 。

元素分析値 : C₁₇H₁₃ClN₄として

計算値 : C, 66.13 ; H, 4.24 ; N, 18.15 ; Cl, 11.48。

実測値 : C, 66.19 ; H, 4.36 ; N, 18.25 ; Cl, 11.36。

10 実施例 2-208 3-メチルー1-(6-メチルー2-ピリジニル)-1,
9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン-4-オン

4-クロロ-3-メチルー1-(6-メチルー2-ピリジニル)-1H-ピラ
ゾロ[3, 4-b]キノリン (2.00 g、6.48 mmol) のエタノール

(90 mL) 溶液に、6規定塩酸 (3 mL、18.0 mmol) を加えて4時間
15 加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、析出した結晶を濾取した。これをエタ
ノールで洗浄後風乾し、得られた結晶をエタノールから再結晶して、表題化合物
(収量 1.55 g、収率 82%) を得た。

融点 252°C（エタノールから再結晶）。

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.60 (3H, s) , 2.70 (3H, s) , 7.23

20 (1H, d, J=7.6Hz) , 7.29-7.37 (1H, m) , 7.66-7.75 (2H, m) , 7.83-7.96

(2H, m) , 8.21 (1H, dd, J=0.6Hz, 8.0Hz) , 11.64 (1H, br s) 。

元素分析値 : C₁₇H₁₄N₄Oとして

計算値 : C, 70.33 ; H, 4.86 ; N, 19.30。

実測値 : C, 70.29 ; H, 4.64 ; N, 19.25。

25

実施例 2-209 6, 7-ジフルオロ-3-メチルー1-(6-メチルー
2-ピリジニル)-1, 9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン
-4-オン

アルゴン雰囲気下、3-メチルー1-(6-メチルー2-ピリジニル)-1H

ーピラゾールー5－イルアミン（5.65 g、30.0 mmol）、2－クロロ
 ー4, 5－ジフルオロ安息香酸（6.93 g、36.0 mmol）、酢酸銅（I
 I）（0.545 g、3.00 mmol）および炭酸カリウム（4.15 g、3
 0.0 mmol）のN, N－ジメチルホルムアミド（30 mL）溶液を2時間加
 5 熱還流した。反応液を室温まで冷却後、反応混合物を水に注いだ。1 既定塩酸で
 弱酸性にした後、析出した粗結晶を濾取した。これを水で洗浄後風乾して、粗4,
 5－ジフルオロー2－[[3－メチルー1－（6－メチルー2－ピリジニル）－
 1 H－ピラゾールー5－イル] アミノ] 安息香酸（収量8.18 g、収率7
 9%）を得た。本品（7.00 g、20.3 mmol）のオキシ塩化リン（9.
 10 73 mL、104 mmol）溶液を30分間加熱還流した。反応液を室温まで冷
 却後、残渣を氷水に注いだ。水酸化ナトリウム溶液を加えて中和した後、有機物
 をクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水および水で洗浄した後、無水硫
 酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲル
 カラムクロマトグラフィー（クロロホルム）で精製して、粗4－クロロー6, 7
 15 ージフルオロー3－メチルー1－（6－メチルー2－ピリジニル）－1 H－ピラ
 ゴロ[3, 4－b] キノリン（収量2.70 g、収率39%）を得た。本品（2.
 70 g、36.0 mmol）のエタノール（120 mL）溶液に、6 規定塩酸
 （4 mL、24.0 mmol）を加えて3時間加熱還流した。反応液を室温まで
 冷却後、析出した結晶を濾取した。これをエタノールで洗浄後風乾し、得られた
 20 結晶をエタノールから再結晶して、表題化合物（収量1.68 g、収率66%）
 を得た。

融点 301－302°C（エタノールから再結晶）。

NMR（CDCl₃ : CF₃CO₂D = 50 : 1） δ : 2.75 (6H, s) , 7.23

(1H, d, J=7.4Hz) , 7.37 (1H, dd, J=6.2Hz, 9.8Hz) , 7.79 (1H, d, J=8.0Hz) ,

25 7.93 (1H, dd, J=7.4Hz, 8.0Hz) , 8.28 (1H, dd, J=8.2Hz, 10.4Hz) , 10.85 (1H, br
s) 。

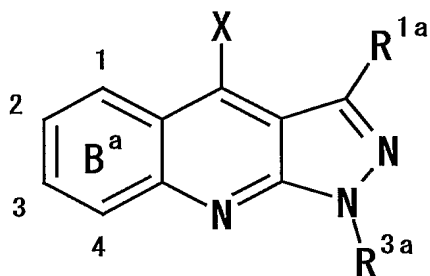
元素分析値 : C₁₇H₁₂F₂N₄Oとして

計算値 : C, 62.57 ; H, 3.71 ; N, 17.17 ; F, 11.64。

実測値 : C, 62.55 ; H, 3.58 ; N, 17.09 ; F, 11.61。

前記実施例 2-1 ~ 2-209 で得られた化合物の構造を、次の表 7 ~ 表 14 に示す。

表 7



実施例番号	R ^{1a}	R ^{3a}	X	環 B ^a の置換基
2-1	Me	2-Py	Cl	
2-2	Me	2-Py	NH ₂	
2-3	Me	2-Py	NH ₂	
2-4	Me	2-Py	Me NH	
2-5	Me	2-Py	cyclopropyl-NH	
2-6	Me	2-Py	ⁿ Pr NH	
2-7	Me	2-Py	ⁿ Bu NH	
2-8	Me	2-Py	Me ₂ N	
2-9	Me	2-Py	ⁿ Pr (Me) N	
2-10	Me	2-Py	ⁿ Bu (Me) N	
2-11	Me	2-Py	morpholinyl	
2-15	Me	2-Py	Me O	
2-16	Me	2-Py	Et O	
2-17	Me	2-Py	ⁿ Pr O	
2-18	Me	2-Py	ⁱ Pr O	
2-19	Me	2-Py	ⁿ Bu O	
2-20	Me	2-Py	ⁱ Bu O	
2-21	Me	2-Py	cyclopentyloxy	
2-22	Me	2-Py	cyclohexyloxy	
2-23	Me	2-Py	Ph CH ₂ O	2 : NO ₂
2-25	Me	2-Py	ⁱ Pr S	
2-26	Me	2-Py	ⁱ Pr SO	
2-27	Me	2-Py	ⁿ Pr S	
2-28	Me	2-Py	ⁿ Pr SO	

表 8

表 7 の続き

2-29	Me	2-Py	C 1	1 : Me
2-30	Me	2-Py	NH ₂	1 : Me
2-32	Me	2-Py	C 1	2 : Me
2-33	Me	2-Py	NH ₂	2 : Me
2-35	Me	2-Py	C 1	4 : Me
2-36	Me	2-Py	NH ₂	4 : Me
2-37	Me	2-Py	NH ₂	4 : Me
2-39	Me	2-Py	C 1	2 : CF ₃
2-41	Me	2-Py	C 1	2 : Me O
2-42	Me	2-Py	NH ₂	2 : Me O
2-44	Me	2-Py	C 1	4 : Me O
2-45	Me	2-Py	NH ₂	4 : Me O
2-46	Me	2-Py	C 1	2, 3 : Me O
2-47	Me	2-Py	NH ₂	2, 3 : Me O
2-49	Me	2-Py	C 1	2 : Me S
2-53	Me	2-Py	C 1	2 : NO ₂
2-57	Me	2-Py	C 1	3 : NO ₂
2-60	Me	2-Py	C 1	1 : CO ₂ Me
2-63	Me	2-Py	C 1	2 : CO ₂ Me
2-66	Me	2-Py	C 1	3 : CO ₂ Me
2-70	Me	2-Py	C 1	2 : C 1
2-71	Me	2-Py	NH ₂	2 : C 1
2-73	Me	2-Py	C 1	3 : C 1
2-75	Me	2-Py	C 1	2, 3 : C 1
2-78	Me	2-Py	C 1	1 : F
2-80	Me	2-Py	C 1	2 : F
2-82	Me	2-Py	C 1	3 : F
2-84	Me	2-Py	C 1	4 : F
2-86	Me	2-Py	C 1	2 : Br
2-88	Me	2-Py	C 1	1, 2 : F
2-90	Me	2-Py	C 1	2, 3 : F
2-94	Me	2-Py	ⁿ P r O	2, 3 : F
2-95	Me	2-Py	ⁱ P r O	2, 3 : F
2-96	Me	2-Py	C 1	2 : F, 3 : C 1
2-98	Me	2-Py	C 1	2 : C 1, 3 : F

表 9

表 7 の続き

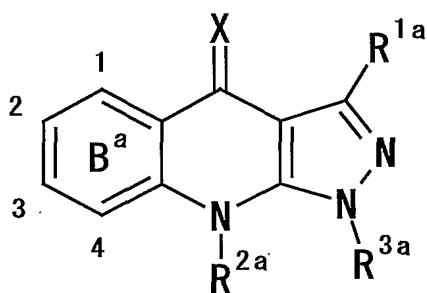
2-100	Me	2-Py	H	
2-101	Me	2-Py	Me	
2-102	Me	2-Py	Et	
2-103	Me	2-Py	ⁿ Pr	
2-104	Me	2-Py	ⁿ Bu	
2-105	Me	2-Py	ⁱ Bu	
2-106	Me	2-Py	ⁿ Pentyl	
2-107	Me	2-Py	CN	
2-108	Me	2-Py	CONH ₂	
2-109	Me	6-Cl-2-Py	Cl	
2-111	Me	6-EtO-2-Py	Cl	
2-113	Me	5-Cl-2-Py	Cl	
2-115	Me	5-Me-2-Py	Cl	
2-116	Me	5-Me-2-Py	NH ₂	
2-118	Me	3-Me-2-Py	Cl	
2-119	Me	3-Me-2-Py	NH ₂	
2-121	Me	6-EtO-2-Py	Cl	1 : Me
2-123	Me	3-Me-2-Py	Cl	1 : Me
2-124	Me	3-Me-2-Py	NH ₂	1 : Me
2-126	Me	6-MeO-2-Py	Cl	4 : Me
2-127	Me	6-MeO-2-Py	NH ₂	4 : Me
2-128	Me	6-EtO-2-Py	Cl	4 : Me
2-129	Me	6-EtO-2-Py	NH ₂	4 : Me
2-131	Me	5-Me-2-Py	Cl	4 : Me
2-132	Me	5-Me-2-Py	NH ₂	4 : Me
2-133	Me	3-Me-2-Py	Cl	4 : Me
2-134	Me	3-Me-2-Py	NH ₂	4 : Me
2-136	Me	3-Py	Cl	
2-137	Me	3-Py	NH ₂	
2-139	Me	3-Py	MeO	
2-140	Me	4-Py	Cl	
2-141	Me	4-Py	NH ₂	
2-142	Me	4-Py	Me ₂ N	
2-144	Me	2-Pyrimidinyl	Cl	

表 1 0

表 7 の続き

2-145	Me	2-Pyrimidinyl	NH ₂	
2-147	Me	4,6-Me-Pyrimidinyl	C l	
2-149	Me	1,3-thiazol-2-yl	C l	
2-150	Me	1,3-thiazol-2-yl	NH ₂	
2-152	Me	2-quinolinyl	C l	4 : Me
2-153	Me	2-quinolinyl	NH ₂	4 : Me
2-157	H	2-Py	C l	
2-158	H	2-Py	NH ₂	
2-160	H	2-Py	C l	2 : C l
2-162	H	2-Py	C l	1 : F
2-164	H	2-Py	C l	2 : F
2-166	CF ₃	2-Py	C l	
2-168	CH ₂ Br	2-Py	C l	
2-169	Et	2-Py	C l	
2-170	Et	2-Py	NH ₂	
2-172	ⁱ Pr	2-Py	C l	
2-175	CH ₂ COOMe	2-Py	C l	
2-179	COOEt	2-Py	C l	
2-183	4-MeOPh	2-Py	C l	
2-184	4-MeOPh	2-Py	NH ₂	
2-186	Me	2-Py-CH ₂	C l	
2-187	Me	2-Py-CH ₂	NH ₂	
2-188	Me	2-Py-CH ₂	Me ₂ N	
2-190	Me	2-Py-CH ₂	Me O	
2-198	H	2-Py	C l	2, 3 : F
2-200	Et	2-Py	C l	2, 3 : F
2-202	Me	3-Py	C l	2, 3 : F
2-204	Me	4-Py	C l	2, 3 : F
2-207	H	2-Py	C l	

表 1 1



実施例番号	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3a}	X	環Aの置換基
2-12	Me	H	2-Py	O	
2-13	Me	H	2-Py	O	
2-14	Me	Me	2-Py	O	
2-24	Me	H	2-Py	S	
2-31	Me	H	2-Py	O	1 : Me
2-34	Me	H	2-Py	O	2 : Me
2-38	Me	H	2-Py	O	4 : Me
2-40	Me	H	2-Py	O	2 : CF ₃
2-43	Me	H	2-Py	O	2 : MeO
2-48	Me	H	2-Py	O	2, 3 : MeO
2-50	Me	H	2-Py	O	2 : MeS
2-51	Me	H	2-Py	O	2 : MeSO
2-52	Me	H	2-Py	O	2 : MeSO ₂
2-54	Me	H	2-Py	O	2 : NO ₂
2-55	Me	H	2-Py	O	2 : NH ₂
2-56	Me	H	2-Py	O	2 : Me ₂ N
2-58	Me	H	2-Py	O	3 : NO ₂
2-59	Me	H	2-Py	O	3 : NH ₂
2-61	Me	H	2-Py	O	1 : CO ₂ Me
2-62	Me	H	2-Py	O	1 : CO ₂ H
2-64	Me	H	2-Py	O	2 : CO ₂ Me
2-65	Me	H	2-Py	O	2 : CO ₂ H
2-67	Me	H	2-Py	O	3 : CO ₂ Me
2-68	Me	H	2-Py	O	3 : CO ₂ H
2-69	Me	H	2-Py	O	1 : Cl

表 1 2

表 1 1 の続き

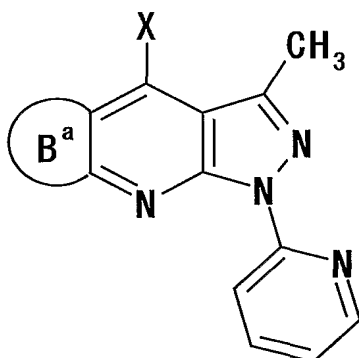
2-72	Me	H	2-Py	O	2 : C 1
2-74	Me	H	2-Py	O	3 : C 1
2-76	Me	H	2-Py	O	2, 3 : C 1
2-77	Me	H	2-Py	O	2, 4 : C 1
2-79	Me	H	2-Py	O	1 : F
2-81	Me	H	2-Py	O	2 : F
2-83	Me	H	2-Py	O	3 : F
2-85	Me	H	2-Py	O	4 : F
2-87	Me	H	2-Py	O	2 : B r
2-89	Me	H	2-Py	O	1, 2 : F
2-91	Me	H	2-Py	O	2, 3 : F
2-92	Me	H	2-Py	O	2, 3 : F
2-93	Me	ⁿ P r	2-Py	O	2, 3 : F
2-97	Me	H	2-Py	O	2 : F, 3 : C 1
2-99	Me	H	2-Py	O	2 : C 1, 3 : F
2-110	Me	H	6-Cl-2-Py	O	
2-112	Me	H	6-EtO-2-Py	O	
2-114	Me	H	5-Cl-2-Py	O	
2-117	Me	H	5-Me-2-Py	O	
2-120	Me	H	3-Me-2-Py	O	
2-122	Me	H	6-EtO-2-Py	O	1 : Me
2-125	Me	H	3-Me-2-Py	O	1 : Me
2-130	Me	H	6-EtO-2-Py	O	4 : Me
2-135	Me	H	3-Me-2-Py	O	4 : Me
2-138	Me	H	3-Py	O	
2-143	Me	H	4-Py	O	
2-146	Me	H	2-Pyrimidinyl	O	
2-148	Me	H	4,6-Me-Pyrimidinyl	O	
2-151	Me	H	1,3-thiazol-2-yl	O	
2-154	Me	H	2-quinolinyl	O	4 : Me
2-159	H	H	2-Py	O	
2-161	H	H	2-Py	O	2 : C 1
2-163	H	H	2-Py	O	1 : F
2-165	H	H	2-Py	O	2 : F
2-167	CF ₃	H	2-Py	O	

表 1 3




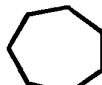


表 1 1 の続き

2-171	E t	H	2-Py	O	
2-173	ⁱ P r	H	2-Py	O	
2-174	ⁱ B u	H	2-Py	O	
2-176	CH ₂ COOMe	H	2-Py	O	
2-177	CH ₂ COOH	H	2-Py	O	
2-178	CH ₂ CONH ₂	H	2-Py	O	
2-180	COOEt	H	2-Py	O	
2-181	COOH	H	2-Py	O	
2-182	P h	H	2-Py	O	
2-185	4-MeOPh	H	2-Py	O	
2-189	M e	H	2-Py-CH ₂	O	
2-191	M e	H	3-Py-CH ₂	O	
2-192	M e	H	4-Py-CH ₂	O	
2-199	H	H	2-Py	O	2, 3 : F
2-201	E t	H	2-Py	O	2, 3 : F
2-203	M e	H	3-Py	O	2, 3 : F
2-205	M e	H	4-Py	O	2, 3 : F
2-206	H	H	2-Py	O	
2-208	M e	H	6-Me-2-Py	O	
2-209	M e	H	6-Me-2-Py	O	2, 3 : F

表 1 4



実施例番号	X	B ^a 環
2-155	C l	

2-156	OH	
2-193	OH	
2-194	OH	
2-195	OH	
2-196	Cl	
2-197	OH	

製剤例 2-1

	(1) 実施例 2-1 で得られた化合物	10.0g
5	(2) 乳糖	60.0g
	(3) コーンスターチ	35.0g
	(4) ゼラチン	3.0g
	(5) ステアリン酸マグネシウム	2.0g

実施例 2-1 で得られた化合物 10.0g と乳糖 60.0g および コーンスターチ
 35.0g の混合物を 10 重量% ゼラチン水溶液 30ml (ゼラチンとして 3.0g)
 を用い、1mm メッシュの篩を通して顆粒化した後、40℃ で乾燥し再び篩過した。
 得られた顆粒を ステアリン酸マグネシウム 2.0g と混合し、圧縮した。得られた
 中心錠を、蔗糖、二酸化チタン、タルクおよびアラビアゴムの水懸濁液による糖
 衣でコーティングした。コーティングが施された錠剤をミツロウで艶出して 10
 00 錠のコート錠を得た

製剤例 2-2

(1) 実施例 2-1 で得られた化合物	10.0g
(2) 乳糖	70.0g

- | | |
|------------------|-------|
| (3) コーンスターチ | 50.0g |
| (4) 可溶性デンプン | 7.0g |
| (5) ステアリン酸マグネシウム | 3.0g |

5 実施例2-1で得られた化合物10.0gとステアリン酸マグネシウム3.0gを可溶性デンプンの水溶液70ml（可溶性デンプンとして7.0g）で顆粒化した後、乾燥し、乳糖70.0gおよびコーンスターチ50.0gと混合した。混合物を圧縮して1000錠の錠剤を得た。

実験例

10 以下の実験例に記載の遺伝子操作法は、マニアティス (Maniatis) ら、モレキユラー・クローニング (ColdSpring Harbor Laboratory、1989年) に記載されている方法もしくは試薬の添付プロトコールに記載されている方法に従った。

ミクロソーム画分の調製

ヒトCOX-1 cDNA組換えバキュロウイルスの調製

15 PCR法で取得したヒトCOX-1 cDNA (FASEB J., 5 (9), 2304-2312 (1991)) を含む1.8kbのDNA断片をプラスミドpFASTBAC1 (CIBCOBRL) に挿入し、プラスミドpFBCOX1を作製した。

プラスミドpFBCOX1とBAC-TO-BAC Baculovirus Expression System (GIBCOBRL) を用いて組換えバキュロウイルスのウイルスストックBAC-COX1を調製した。

20

COX-1発現昆虫細胞からのミクロソーム画分の調製

Sf-21細胞を 1×10^6 cells/mLとなるように125mL Sf-900 IISFM培地 (GIBCOBRL) に播種した後、27℃で24時間培養した。組換えバキュロウイルスのウイルスストックBAC-COX1を0.75mL添加した後、さらに72時間培養した。培養液から遠心分離 (3000 rpm、10min) により、細胞を分離した後、PBSで細胞を2回洗浄した。細胞を10mL Lysis buffer (0.1M Tris-HCl (pH 7.4)、5mM EDTA) に懸濁した後、ホモジナイザー (POLYT

25

RON) で20000rpm、20秒間処理を3回行うことで細胞を破碎した。
遠心分離(2000rpm、10分間)して得られた上清を遠心分離(4000
rpm、45分間)して得た沈殿をLysis buffer (0.1M Tr
is-HCl (pH 7.4)、5mM EDTA) に再懸濁して、-80℃で
5 保存した。

ヒトCOX-2 cDNA組換えバキュロウイルスの調製

PCR法で取得したヒトCOX-2 cDNA (Proc. Natl. Acad. Sci. U.
S. A., 89 (16), 7384-7388 (1992)) を含む1.8kbのD
10 NA断片をプラスミドpFASTBAC1 (GIBCOBRL) に挿入し、プ
ラスミドpFBCOX2を作製した。

プラスミドpFBCOX2とBAC-TO-BAC Baculovirus
Expression System (GIBCOBRL) を用いて組換えバ
キュロウイルスのウイルスストックBAC-COX2を調製した。

COX-2発現昆虫細胞からのミクロソーム画分の調製

Sf-21細胞を 1×10^6 cells/mLとなるように125mL Sf-
900 II SFM培地 (GIBCOBRL) に播種した後、27℃で24時
間培養した。組換えバキュロウイルスのウイルスストックBAC-COX2を0.
20 75mL添加した後、さらに72時間培養した。培養液から遠心分離(3000
rpm、10min)により、細胞を分離した後、PBSで細胞を2回洗浄した。
細胞を10mL Lysis buffer (0.1M Tris-HCl (p
H 7.4)、5mM EDTA) に懸濁した後、ホモジナイザー (POLYTR
ON) で20000rpm、20秒間処理を3回行うことで細胞を破碎した。遠
25 心分離(2000rpm、10分間)して得られた上清を遠心分離(40000
rpm、45分間)して得た沈殿をLysis buffer (0.1M Tr
is-HCl (pH 7.4)、5mM EDTA) に再懸濁して、-80℃で
保存した。

実験例 2-1 COX-1、COX-2 阻害活性の測定

10 倍濃度の反応バッファー (1M Tris-HCl (pH 8.0)、50mM EDTA、1.0% Tween 20、50mM ルミノール、100mM hematin) 20mL とミクロソーム画分 (COX-1: 40mg, COX-2: 20mg) 20mL と 蒸留水 55mL を混合後、DMF に溶解した供試化合物を 5mL 添加し、37℃で 25 分間 静置した。アラキドン酸 (20mM) を 100mL 添加することにより反応を開始させ、アラキドン酸添加直後から 10 秒間の化学発光量をルミスター (Lumistar (BMG Lab technologies GmbH)) を用いて計測した。阻害率は DMF 5mL 添加時の酵素活性を 100%、flurbiprofen (4mM) 5mL 添加時の酵素活性を 0% として計算した。その結果を表 9 に示す。

表 15

化合物 (実施例番号)	抑制率 IC ₅₀ (μM)	
	COX-1	COX-2
2-6	21.7	65.1
2-17	7.28	49.2
2-21	4.21	86.0
2-61	2.00	44.0
2-91	0.527	0.295
2-92	0.677	0.465
2-99	0.263	0.213
2-161	0.600	0.360
2-79	7.80	3.70
2-159	2.66	1.37

表 15 の結果から、本発明の化合物 (I) は、優れたシクロオキシゲナーゼ阻害活性を有することがわかる。

実験例 2-2 抗炎症作用

カラゲニン浮腫法

SD 系雄性ラット (6 週令、日本クレア) を 1 群 6 匹として用いた。カラゲニン浮腫法は Winter et. al. (Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 111, 544-547, 1962) の方法に準じて行った。右後肢足蹠部の容積を測定した後、検

体を経口投与（1. 0 mL、b. w.）し、その直後に水を 5 mL / r a t になるように経口投与した。なお、対照群には、溶媒のみを経口投与した。1 時間後に 1 %カラゲニン生理食塩水溶液 0. 0 5 mL を右後肢足蹠部に皮下注射して浮腫を惹起した。これより 2 時間後および 3 時間後に右後肢足蹠部の容積を測定した。検体の効果は、カラゲニン注射前と注射 2 時間後および 3 時間後の足容積の差を求め、それにより対照群に対する抑制率（%）を算出した。その結果を表 1 6 に示す。

表 1 6

化合物（実施例番号）	抑制率（%）	
	投与量 1 0 m g / k g	
	2 時間後	3 時間後
2 - 6	4 3 **	3 5 **
2 - 1 7	4 5 **	3 7 **
2 - 2 1	5 2 **	4 5 **
2 - 6 1	3 6 *	2 8 *
2 - 9 1	5 1 **	4 2 **
2 - 9 9	4 6 **	4 1 **
2 - 1 6 1	3 8 **	3 3 **
2 - 7 9	3 7 **	3 3 **
2 - 1 5 9	5 0 **	3 9

** ; p < 0. 05, * ; p < 0. 01 vs コントロール

表 1 6 の結果から、本発明の化合物（I）は、優れた抗炎症活性を有する事がわかる。

実験例 2 - 3 鎮痛作用

酢酸ライジング法

I C R 系雄性マウス（5 週齢、日本クレア）を 1 群 1 0 匹とし、検体を経口投与（0. 2 mL / 1 0 g、b. w.）した。その 3 0 分後、0. 6 %酢酸溶液を腹腔内注射（0. 1 mL / 1 0 g、b. w.）し、直ちに透明アクリル樹脂製観察ケージに個別に入れ、その後 2 0 分間に誘発されるライジングならびにストレッチングの回数を計測し、対照群と検体投与群の平均回数から抑制率（%）を算出した。その結果を表 1 7 に示す。

表 1 7

化合物 (実施例番号)	抑制率 (%)
	投与量 1 0 m g / k g
2-6	5 7 **
2-1 7	4 9 *
2-2 1	5 6 **
2-6 1	7 5 **
2-9 1	6 5 **
2-9 9	3 9 *
2-1 6 1	7 4 **
2-7 9	3 8 **
2-1 5 9	6 9 **

**; $p < 0.05$, *; $p < 0.01$ vs コントロール

- 5 表 1 7 の結果から、本発明の化合物 (I) は、優れた鎮痛活性を有する事がわかる。

実験例 2-4 イースト発熱法解熱作用

- SD系雄性ラット (7週令、日本クレア) を1群6匹とし、W i n t e r e t .
 10 a l . (J. Pharmacol. Exp. Ther., 138, 405, 1963) の方法に準じて行った。
 体温測定16時間前に15% y e a s t 生理食塩水懸濁液を皮下注射 (1 0 m L
 / k g、b. w.) して発熱を惹起すると同時に絶食し、水は自由摂取とした。
 動物は一匹ずつ個別飼育した。イースト注射16時間後から毎時1回サーミスタ
 15 端子を直腸内に約4 c m挿入し、30秒後の体温を記録した。18時間後に安定
 した発熱を示した動物を選んで検体を経口投与 (5 m L / k g、b. w.) し、
 対照群には溶媒のみを投与した。以後1時間間隔で6時間後まで体温を測定し、
 対照群の体温から検体投与群の体温を差し引いた値のうち最大の値を Δ (°C) と
 した。その結果を表 1 8 に示す。

- 20 表 1 8

化合物 (実施例番号)	Δ (°C)
-------------	---------------

	投与量 10mg/kg
2-6	0.8**
2-17	1.5**
2-18	1.7**
2-21	1.8**
2-79	1.4**
2-91	1.5**
2-161	1.4**
2-159	1.8**

**; $p < 0.05$, *; $p < 0.01$ vs コントロール

表18の結果から、本発明の化合物(I)は、優れた解熱活性を有する事がわかる。

5

実験例2-5 アジュバント関節炎抑制作用

SD系雄性ラット(6週令、日本クレア)を1群7匹として用いた。アジュバント関節炎法はNewbould, B. B. et. al. (Brit. J. Pharmacol. Chemother., 21, 127, 1963)の方法に準じて行った。右後肢の足裏皮内にcomplete Freund's adjuvant(結核死菌を0.5%の割合で流動パラフィンに懸濁)を0.05mL注射して多発性関節炎を惹起した。検体はアジュバント注射前日からDay0~Day13に1日1回14日間連続経口投与(10mg/kg、b.w.)した。左後肢(注射反対足)容積は、Ugo Basile社製足容積測定装置により、アジュバント注射直前(Day0)、Day10およびDay14に足蹠部の容積を測定し、検体投与群の対照群に対する抑制率(%)を算出した。その結果を表19に示す。

10

15

表19

化合物(実施例番号)	抑制率(%)
	投与量 10mg/kg
2-17	61*
2-18	47
2-81	56
2-83	65*
2-91	76**

**; $p < 0.05$, *; $p < 0.01$ vs コントロール

表 19 の結果から、本発明の化合物 (I) は、優れた抗炎症活性を有する事がわかる。

5

実験例 2-6 胃粘膜障害試験

SD系雄性ラット (7週齢、日本クレア) を用いた。絶食 24 時間後に検体を経口投与 (5 mL/kg、b. w.) した。5. 5 時間後に無麻酔下で Evan's Blue (0. 5% Evan's Blue/saline) を静脈内注射 (1 mL/匹) した。その 30 分後に開腹して胃を摘出 (食道と十二指腸は 1. 5 ~ 2 cm 付けておく) し、食道をクリップで止め 1%ホルマリン液を連続分注器で 8 mL 注入し、十二指腸をクリップで止めた。胃を 1%ホルマリン液に 10 分以上浸漬し、十二指腸から胃の大湾に沿って切開した。胃を洗浄後、濾紙に広げ、実体顕微鏡下に Evan's Blue が着色した部位 (出血部位: 粘膜剥離 ~ 潰瘍) の長さの合計 (mm) をカウンターで計測し記録した。その結果を表 20 に示す。

10

15

表 20

化合物 (実施例番号)	着色した部位の長さの合計 (mm)
2-91	0 (1000 mg/kg)
2-92	0 (1000 mg/kg)
2-79	0 (300 mg/kg)
2-159	0 (300 mg/kg)

20

実験例 2-7 小腸粘膜障害試験

SD系雄性ラット (7週齢、日本クレア) を用いた。自由に摂食させた動物に検体を経口投与 (5 mL/kg、b. w.) した。5. 5 時間後に無麻酔下で Evan's Blue (0. 5% Evan's Blue/saline) を静脈内注射 (1 mL/匹) した。その 30 分後に開腹して腸を摘出し、腸間膜側を切開した。腸内容物除去後、実体顕微鏡下に Evan's Blue が着色した

25

部位の長さの合計 (mm) をカウンターで計測し記録した。その結果を表 2 1 に示す。

表 2 1

化合物 (実施例番号)	着色した部位の長さの合計 (mm)
2-12	0 (100mg/kg)
2-17	0 (300mg/kg)
2-40	0 (100mg/kg)
2-92	0 (300mg/kg)
2-79	0 (300mg/kg)
2-159	0 (300mg/kg)

5

産業上の利用の可能性

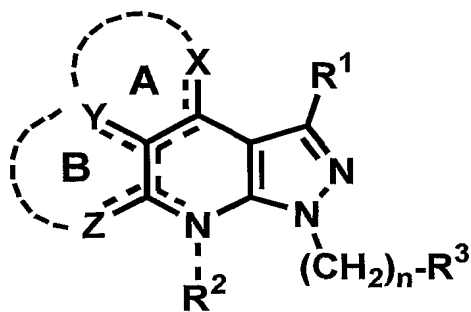
本発明の化合物 (I) またはその塩は、①アレルギー反応に関与する IL-4、IL-5 および IgE の産生を抑制することにより Th 2 側の免疫応答を抑制し、その結果 Th 1 と Th 2 のバランスをコントロールしてアレルギー性疾患を予防または治療する新規な薬剤を提供することができ、②シクロオキシゲナーゼ 1 および 2 を共に阻害し、かつ優れた抗炎症、鎮痛、解熱作用を有している。また既存の抗炎症、鎮痛剤と比較して消化管障害作用が極めて弱い。従って、新規な抗炎症、鎮痛剤として臨床上有用な薬剤を提供する事ができる。また、本発明の化合物 (I) またはその塩は体内動態にも優れ、さらに水溶性にも優れている。

10

15

請 求 の 範 囲

1. 式 (I) :

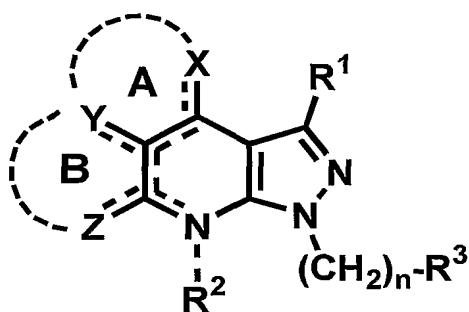


5

[式中、 R^1 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいチオール基またはエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシ基、 R^2 は無置換、水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基、 R^3 は置換基を有していてもよい複素環基、 X 、 Y および Z は、各々、水素、ハロゲン、ニトリル、置換基を有していてもよい炭化水素基、エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシ基、置換基を有していてもよいアシル基、 $-NR^4R^5$ 、酸素原子、 $-OR^4$ 、硫黄原子または $-SR^4$ (R^4 および R^5 は、各々、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基または両方が一緒になってそれらが結合する窒素原子と共に環状アミノ基もしくは複素環基を形成してもよい) あるいは X と Y とが一緒になって A 環を、または Y と Z とが一緒になって B 環を形成してもよい、実線と破線とで示す結合部分は単結合または二重結合のいずれか、破線で示す結合部分は単結合または無置換のいずれか、 A 環は置換基を有していてもよい5ないし7員の環または複素環、 B 環は置換基を有していてもよい5ないし7員の環または複素環、 n は0または1の整数を示す]で表わされる縮合ピラゾール誘導体またはその塩を含有することを特徴とするTh2選択的免疫応答抑制用医薬組成物。

20

2. 式 (I) :



[式中、 R^1 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいチオール基またはエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基、 R^2 は無置換、水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基、 R^3 は置換基を有していてもよい複素環基、 X 、 Y および Z は、各々、水素、ハロゲン、ニトリル、置換基を有していてもよい炭化水素基、エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基、置換基を有していてもよいアシル基、 $-NR^4R^5$ 、酸素原子、 $-OR^4$ 、硫黄原子または $-SR^4$ (R^4 および R^5 は、各々、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基または両方が一緒になってそれらが結合する窒素原子と共に環状アミノ基もしくは複素環基を形成してもよい) あるいは X と Y とが一緒になってA環を、または Y と Z とが一緒になってB環を形成してもよい、実線と破線とで示す結合部分は単結合または二重結合のいずれか、破線で示す結合部分は単結合または無置換のいずれか、A環は置換基を有していてもよい5ないし7員の同素または複素環、B環は置換基を有していてもよい5ないし7員の同素または複素環、 n は0または1の整数を示す]で表わされる縮合ピラゾール誘導体またはその塩を含有することを特徴とするシクロオキシゲナーゼ阻害用医薬組成物。

3. R²が無置換または水素原子で、XとYとが一緒になってA環を形成していてもよい請求項1または2記載の医薬組成物。

4. R^3 が置換基を有していてもよい、ヘテロ原子として1個の窒素原子のみを含む不飽和複素環基で、 n が0である請求項3記載の医薬組成物。

5. YおよびZがB環を形成し、B環が置換基を有していてもよい5ないし7員

の同素または複素環である請求項 1 または 2 記載の医薬組成物。

6. R^1 および R^2 の炭化水素基が、各々、脂肪族炭化水素基、単環式飽和炭化水素基または芳香族炭化水素基である請求項 1 または 2 いずれか 1 項記載の医薬組成物。

5 7. R^1 および R^2 の炭化水素基が、各々、炭素数 1 ないし 16 の、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基またはアリール基である請求項 6 記載の医薬組成物。

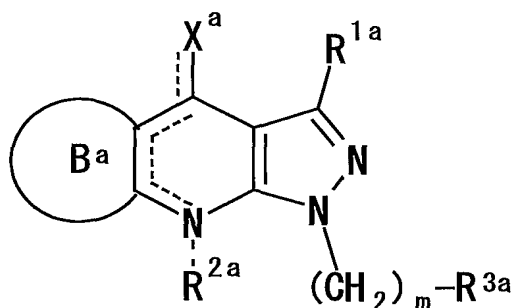
8. A 環または B 環の同素または複素環基が、単環式飽和炭化水素、ベンゼン環、ピリジン環またはチオフェン環である請求項 1 または 2 記載の医薬組成物。

10 9. X が水素原子、酸素原子、 OR^4 (R^4 は請求項 1 記載と同意義を示す。) または置換基を有していてもよい炭化水素基である請求項 1 または 2 記載の医薬組成物。

10. Y が COR^4 または $COOR^4$ (R^4 は請求項 1 記載と同意義を示す。) である請求項 1 または 2 記載の医薬組成物。

15 11. Z が水素原子、酸素原子、 OR^4 (R^4 は請求項 1 記載と同意義を示す。) または置換されていてもよい炭化水素基である請求項 1 または 2 項記載の医薬組成物。

12. 式 (I a) :



20 [式中、 R^1a は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基またはエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基、 R^2a は無置換、水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基、 R^3a は置換基を有していてもよい複素環基、 X^a は水素、ハロゲン、ニトリル、置換基を有していてもよい炭化水素基、エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基、置

換基を有していてもよいアシル基、 $-NR^{4a}R^{5a}$ 、酸素原子、 $-OR^{4a}$ 、硫黄原子または $-SR^{4a}$ (R^{4a} および R^{5a} は、各々、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または両方が一緒になってそれらが結合する窒素原子と共に環状アミノ基もしくは複素環基を形成してもよい)、実線と破線とで示す結合部分は単結合または二重結合のいずれか、破線で示す結合部分は単結合または無置換のいずれか、 B^a 環は置換基を有していてもよい5ないし7員の同素または複素環、 m は0または1の整数を示す]で表わされるピラゾロキノリン誘導体またはその塩を含有することを特徴とするシクロオキシゲナーゼ阻害用医薬組成物。

1 3. 免疫機能異常に起因または免疫機能異常を伴う疾患の予防・治療剤である請求項1記載の医薬組成物。

1 4. 移植片拒絶反応の予防・治療剤である請求項1記載の医薬組成物。

1 5. 移植片対宿主病の予防・治療剤である請求項1記載の医薬組成物。

1 6. アレルギー性疾患の予防・治療剤である請求項1記載の医薬組成物。

1 7. $Th1/Th2$ バランス調節剤である請求項1項記載の医薬組成物。

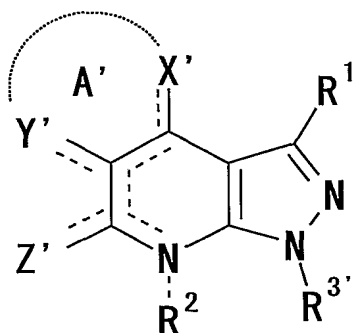
1 8. 炎症性疾患の予防・治療剤である請求項2記載の医薬組成物。

1 9. 関節炎の予防・治療剤である請求項2記載の医薬組成物。

2 0. リウマチの予防・治療剤である請求項2記載の医薬組成物。

2 1. 慢性関節リウマチの予防・治療剤である請求項2記載の医薬組成物。

2 2. 式 (I') :



[式中、 R^1 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいチオール基またはエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基、 R^2 は無置換、水素原子ま

たは置換基を有していてもよい炭化水素基、 $R^{3'}$ は置換基を有していてもよい、ヘテロ原子として1個の窒素原子のみを含む不飽和複素環基、 X' 、 Y' および Z' は、各々、水素、ハロゲン、ニトリル、置換基を有していてもよい炭化水素基、エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基、置換基を有して

5 いてもよいアシル基、 $-CON_3$ 、 $-NR^4R^5$ 、 $=N-N=R^4$ 、 $-N_3$ 、酸素原子、 $-OR^4$ 、硫黄原子または $-SR^4$ (R^4 および R^5 は、各々、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基または両方が一緒になってそれらが結合している窒素原子とともに環状アミノ基または複素環基を形成してもよい) あるいは X' と Y' とが一緒になってA'環を形成しても

10 よい、ただし、 X' および Z' のいずれか一方は酸素原子または $-OR^4$ 、実線と破線とで示す結合部分は単結合または二重結合のいずれか、破線で示す結合部分は単結合または無置換のいずれか、A'環は置換基を有していてもよい5ないし7員の同素または複素環を示す] で表わされる化合物またはその塩。

23. R^1 および R^2 が、各々、炭素数1ないし16の、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基またはアリール基である請求項22記載の化合物またはその塩。

15

24. A'環が、単環式飽和炭化水素またはベンゼン環である請求項22記載の化合物またはその塩。

25. $R^{3'}$ の複素環基が6員の含窒素芳香複素環基である請求項22記載の化合物またはその塩。

20

26. $R^{3'}$ が (1) ハロゲン原子、(2) 低級アルキル基、(3) シクロアルキル基、(4) 低級アルキニル基、(5) 低級アルケニル基、(6) アラルキル基、(7) アリール基、(8) 低級アルコキシ基、(9) アリールオキシ基、(10) 低級アルカノイル基、(11) アリールカルボニル、(12) 低級アルカノイルオキシ基、(13) アリールカルボニルオキシ基、(14) カルボキシル基、(15) 低級アルコキシカルボニル基、(16) アラルキルオキシカルボニル、(17) カルバモイル基、(18) モノー、ジーまたはトリハロゲン低級アルキル基、(19) アミジノ基、(20) アミノ基、(21) モノー低級アルキルアミノ基、(22) ジー低級アルキルアミノ基、(23) 炭素原子と1個の窒

25

素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子を1ないし3個含んでいてもよい3ないし6員の環状アミノ基、(24) アルキレンジオキシ基、(25) ヒドロキシ基、(26) ニトロ基、(27) シアノ基、(28) メルカプト基、(29) スルホ基、(30) スルフィノ基、(31) ホスホノ基、(32) スルファモイル基、(33) モノアルキルスルファモイル基、(34) ジアルキルスルファモイル基、(35) アルキルチオ基、(36) アリールチオ基、(37) 低級アルキルスルフィニル基、(38) アリールスルフィニル基、(39) 低級アルキルスルホニル基または(40) アリールスルホニル基で置換されていてもよい2-ピリジニルである請求項22記載の化合物またはその塩。

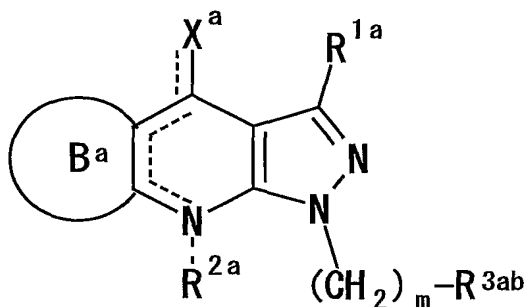
27. X'が水素原子、酸素原子、OR⁴ (R⁴は請求項22と同意義を示す。) または(1) ハロゲン原子、(2) ニトロ基、(3) シアノ基、(4) ヒドロキシ基、(5) ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基、(6) 低級アルコキシ基、(7) アミノ基、(8) モノ-低級アルキルアミノ基、(9) ジ-低級アルキルアミノ基、(10) カルボキシ基、(11) 低級アルキル-カルボニル基、(12) 低級アルコキシ-カルボニル基、(13) カルバモイル基、(14) モノ-低級アルキルカルバモイル基、(15) ジ-低級アルキルカルバモイル基、(16) アリールカルバモイル基、(17) アリール基、(18) アリールオキシ基または(19) ハロゲン化されていてもよい低級アルキルカルボニルアミノ基で置換されていてもよい炭化水素基である請求項22記載の化合物またはその塩。

28. Y'がCOR⁴またはCOOR⁴ (R⁴は請求項22と同意義を示す。) である請求項22記載の化合物またはその塩。

29. Z'が水素原子、酸素原子、OR⁴ (R⁴は請求項22と同意義を示す。) または(1) ハロゲン原子、(2) ニトロ基、(3) シアノ基、(4) ヒドロキシ基、(5) ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基、(6) 低級アルコキシ基、(7) アミノ基、(8) モノ-低級アルキルアミノ基、(9) ジ-低級アルキルアミノ基、(10) カルボキシ基、(11) 低級アルキル-カルボニル基、(12) 低級アルコキシ-カルボニル基、(13) カルバモイル基、(1

4) モノー低級アルキルカルバモイル基、(15) ジー低級アルキルカルバモイル基、(16) アリールカルバモイル基、(17) アリール基、(18) アリールオキシ基または(19) ハロゲン化されていてもよい低級アルキルカルボニルアミノ基で置換されていてもよい炭化水素基である請求項22記載の化合物またはその塩。

30. 式(Ia') :



[式中、 R^{1a} は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基またはエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基、 R^{2a} は無置換、水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基、 R^{3ab} は置換基を有していてもよい、ヘテロ原子として2個以下の窒素原子を含む不飽和複素環基またはヘテロ原子として1個の窒素原子と1個の硫黄原子とを含む不飽和単環式複素環基、 X^a は水素、ハロゲン、ニトリル、置換基を有していてもよい炭化水素基、エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基、置換基を有していてもよいアシル基、 $-NR^{4a}R^{5a}$ 、酸素原子、 $-OR^{4a}$ 、硫黄原子または $-SR^{4a}$ (R^{4a} および R^{5a} は、各々、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または両方が一緒になってそれらが結合する窒素原子と共に環状アミノ基もしくは複素環基を形成してもよい)、実線と破線とで示す結合部分は単結合または二重結合のいずれか、破線で示す結合部分は単結合または無置換のいずれか、 B^a 環は置換基を有していてもよい5ないし7員の同素または複素環、 m は0または1の整数を示す]で表わされる化合物またはその塩。

31. R^{1a} および R^{2a} が、各々、炭素数1ないし16の、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基またはアリール基である請求項30記載の化合物またはその塩。

32. R^{3ab} が(1)ハロゲン原子、(2)低級アルキル基、(3)シクロアルキル基、(4)低級アルキニル基、(5)低級アルケニル基、(6)アラルキル基、(7)アリール基、(8)低級アルコキシ基、(9)アリールオキシ基、

(10)低級アルカノイル基、(11)アリールカルボニル、(12)低級アルカノイルオキシ基、(13)アリールカルボニルオキシ基、(14)カルボキシ基、(15)低級アルコキシカルボニル基、(16)アラルキルオキシカルボニル、(17)カルバモイル基、(18)モノー、ジーまたはトリーハロゲノール低級アルキル基、(19)アミジノ基、(20)アミノ基、(21)モノー低級アルキルアミノ基、(22)ジー低級アルキルアミノ基、(23)炭素原子と1個の窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子を1ないし3個含んでもよい3ないし6員の環状アミノ基、(24)アルキレンジオキシ基、(25)ヒドロキシ基、(26)ニトロ基、(27)シアノ基、(28)メルカプト基、(29)スルホ基、(30)スルフィノ基、(31)ホスホノ基、(32)スルファモイル基、(33)モノアルキルスルファモイル基、(34)ジアルキルスルファモイル基、(35)アルキルチオ基、(36)アリールチオ基、(37)低級アルキルスルフィニル基、(38)アリールスルフィニル基、(39)低級アルキルスルホニル基または(40)アリールスルホニル基で置換されていてもよいピリジニルである請求項30または31記載の化合物またはその塩。

33. X^a が酸素原子または OR^{4a} (R^{4a} は水素原子または(1)ハロゲン原子、(2)ニトロ基、(3)シアノ基、(4)ヒドロキシ基、(5)ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基、(6)低級アルコキシ基、(7)アミノ基、(8)モノー低級アルキルアミノ基、(9)ジー低級アルキルアミノ基、(10)カルボキシ基、(11)低級アルキルカルボニル基、(12)低級アルコキシカルボニル基、(13)カルバモイル基、(14)モノー低級アルキルカルバモイル基、(15)ジー低級アルキルカルバモイル基、(16)アリールカルバモイル基、(17)アリール基、(18)アリールオキシ基または(19)ハロゲン化されていてもよい低級アルキルカルボニルアミノ基で置換されていてもよい炭化水素基)である請求項30ないし32いずれか1項記載の化合物

またはその塩。

34. $R^{3a,b}$ が含窒素芳香複素環基で、 B^a 環が(1)ハロゲン原子、(2)置換基を有していてもよい炭化水素基、(3)置換基を有していてもよいアミノ基、(4)置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、(5)低級アルキレンジオキシ基(6)アリールオキシ基、(7)低級アルカノイル基、(8)アリールカルボニル、(9)低級アルカノイルオキシ基、(10)アリールカルボニルオキシ基、(11)カルボキシ基、(12)低級アルコキシカルボニル基、(13)アラルキルオキシカルボニル、(14)カルバモイル基、(15)モノー、ジーまたはトリーハロゲノー低級アルキル基、(16)アミジノ基、(17)アミノ基、(18)モノー低級アルキルアミノ基、(19)ジ低級アルキルアミノ基、(20)炭素原子と1個の窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子を1ないし3個含んでもよい3ないし6員の環状アミノ基、(21)アルキレンジオキシ基、(22)ヒドロキシ基、(23)ニトロ基、(24)シアノ基、(25)メルカプト基、(26)スルホ基、(27)スルフィノ基、(28)ホスホノ基、(29)スルファモイル基、(30)モノアルキルスルファモイル基、(31)ジアルキルスルファモイル基、(32)アルキルスルファニル基、(33)アリールスルファニル基、(34)低級アルキルスルフィニル基、(35)アリールスルフィニル基、(36)低級アルキルスルホニル基または(37)アリールスルホニル基で置換されていてもよいベンゼン環である請求項30ないし33いずれか1項記載の化合物またはその塩。

35. 6, 7-ジフルオロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1, 9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン-4-オン、

3-メチル-1-(2-ピリジニル)-6-(トリフルオロメチル)-1, 9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン-4-オン、

6-フルオロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1, 9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン-4-オン、

7-フルオロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1, 9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン-4-オン、

3-エチル-6, 7-ジフルオロ-1-(2-ピリジニル)-1, 9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン-4-オン、

6, 7-ジフルオロ-3-メチル-1-(3-ピリジニル)-1, 9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン-4-オン、

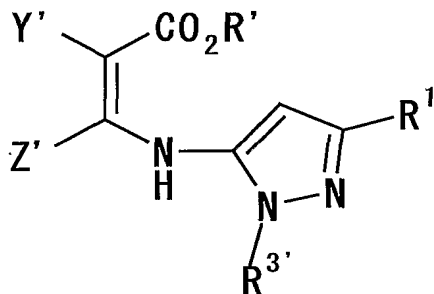
5 6, 7-ジフルオロ-3-メチル-1-(6-メチル-2-ピリジニル)-1, 9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン-4-オン、

6, 7-ジフルオロ-3-メチル-1-(6-フェニル-2-ピリジニル)-1, 9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン-4-オン、

10 5-フルオロ-3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1, 9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン-4-オン、または

1-(2-ピリジニル)-1, 9-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン-4-オン、またはその塩である請求項30ないし34いずれか1項記載の化合物またはその塩。

36. 式(IV) :



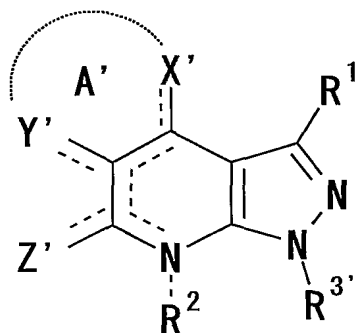
15

[式中、R¹は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいチオール基またはエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基、R³は置換基を有していてもよい、ヘテロ原子として1個の窒素原子のみを含む不飽和複素環基、R'は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素、Y'およびZ'は、各々、水素、ハロゲン、ニトリル、置換基を有していてもよい炭化水素基、エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基、置換基を有していてもよいアシル基、-CON₃、-NR⁴R⁵、=N-N=R⁴、-N₃、酸素原子、-OR⁴、硫黄原子または-SR⁴ (R⁴およびR⁵は、各々、水素原子、置換基を有していて

20

もよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基または両方が一緒になってそれらが結合している窒素原子とともに環状アミノ基または複素環基を形成して(もよい)を示す]

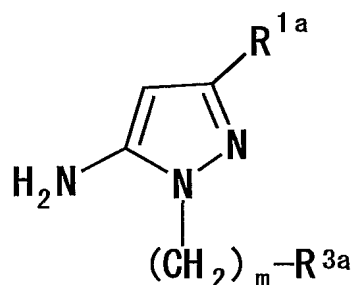
で表わされる化合物またはその塩を、閉環反応に付し、所望により、得られた化合物を、加水分解反応、保護基導入反応、ニトリル化反応、アシル化反応、アルキル化反応、酸化反応、還元反応、炭素鎖延長反応、置換基交換反応および／または脱保護反応に付すことを特徴とする式 (I') :



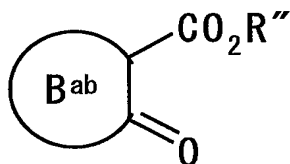
[式中、 R^1 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいチオール基またはエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基、 R^2 は無置換、水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基、 R^3 は置換基を有していてもよい、ヘテロ原子として1個の窒素原子のみを含む不飽和複素環基、 X' 、 Y' および Z' は、各々、水素、ハロゲン、ニトリル、置換基を有していてもよい炭化水素基、エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基、置換基を有していてもよいアシル基、 $-CON_3$ 、 $-NR^4R^5$ 、 $=N-N=R^4$ 、 $-N_3$ 、酸素原子、 $-OR^4$ 、硫黄原子または $-SR^4$ (R^4 および R^5 は、各々、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基または両方が一緒になってそれらが結合している窒素原子とともに環状アミノ基または複素環基を形成してもよい) あるいは X' と Y' とが一緒になってA環を形成してもよい、ただし、 X' および Z' のいずれか一方は酸素原子または OR^4 、実線と破線とで示す結合部分は単結合または二重結合のいずれか、破線で示す結合部分は単結合または無置換のいずれか、A環は置換基を有していてもよい5ないし7員の同素または複素環を示す] で表わされる縮合ピラゾール誘導体またはその塩の製

造法。

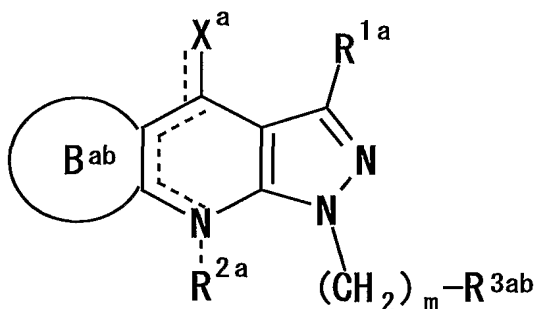
37. 式 (III a) :



〔式中、 R^{1a} は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基またはエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基、 R^{3a} は置換基を有していてもよい、ヘテロ原子として2個以下の窒素原子を含む不飽和複素環基またはヘテロ原子として1個の窒素原子と1個の硫黄原子とを含む不飽和単環式複素環基、 m は0または1の整数を示す〕で表わされる化合物またはその塩を酸性物質の存在下で、式 (X) :

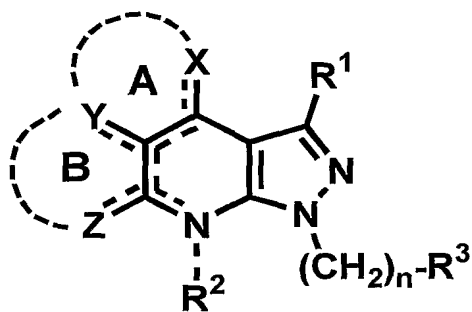


で表される2-オキシシクロアルカンカルボン酸エステル〔式中、 R'' は置換基を有していてもよい炭化水素基、 B^{ab} 環は置換基を有していてもよい5ないし7員のシクロアルカンを示す〕またはその塩と反応させることを特徴とする式 (I a'') :



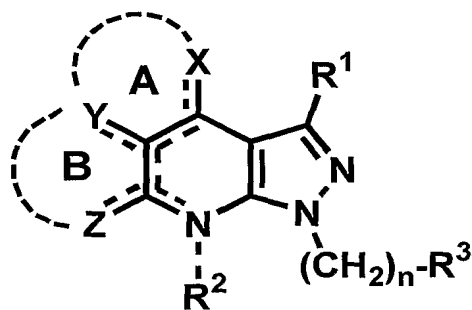
〔式中、記号は前記と同意義を示す〕で表される、請求項30ないし34いずれか1項記載の化合物またはその塩の製造法。($R^{2a} X^a$ について記載すること)

38. 式 (I) :



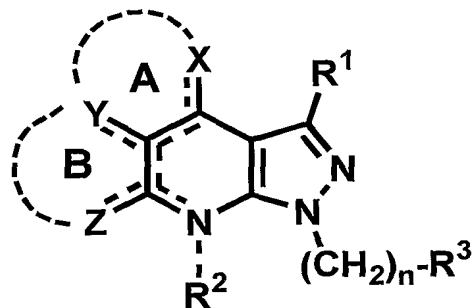
〔式中、記号は請求項 1 と同意義を示す〕で表わされる縮合ピラゾール誘導体またはその塩を投与することを特徴とする T h 2 選択的免疫応答抑制方法。

5 3 9. T h 2 選択的免疫応答を抑制するための式 (I) :



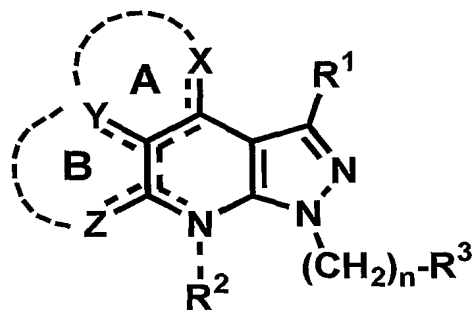
〔式中、記号は請求項 1 と同意義を示す〕で表わされる縮合ピラゾール誘導体またはその塩の使用。

10 4 0. 式 (I) :



〔式中、記号は請求項 2 と同意義を示す〕で表わされる縮合ピラゾール誘導体またはその塩を投与することを特徴とするシクロオキシゲナーゼ阻害方法。

41. シクロオキシゲナーゼを阻害するための式 (I) :



[式中、記号は請求項2と同意義を示す]、で表わされる縮合ピラゾール誘導体またはその塩の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/02439

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D471/04, A61K31/444, A61K31/4745, A61P43/00, A61P37/06, A61P29/00, A61P19/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D471/04, A61K31/444, A61K31/4745, A61P43/00, A61P37/06, A61P29/00, A61P19/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP, 254241, A1 (Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.), 27 January, 1988 (27.01.88), example 24 & US, 4808620, A & JP, 63-146880, A	2-3, 6-9, 11 18-21
A	JP, 62-230782, A (Nissan Chemical Industries, Ltd.), 09 October, 1987 (09.10.87) (Family: none)	1-37
A	JP, 1-190681, A (Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.), 31 July, 1989 (31.07.89) (Family: none)	1-37
A	SNYDER, H. R., Jr., "1H-Pyrazolo[3,4-b]pyridines", J. Heterocycl. Chem., 12(6), (1975), pages 1303 to 1304	1-37

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
31 May, 2001 (31.05.01)

Date of mailing of the international search report
12 June, 2001 (12.06.01)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/02439

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 38-41
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 38 to 41 involve methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D471/04, A61K31/444, A61K31/4745, A61P43/00, A61P37/06, A61P29/00, A61P19/02

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D471/04, A61K31/444, A61K31/4745, A61P43/00, A61P37/06, A61P29/00, A61P19/02

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CA (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	EP, 254241, A1 (Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.), 27. 1月. 1988 (27. 01. 88), 例 2 4 & US, 4808620, A & JP, 63-146880, A	2-3, 6-9, 11 18-21
A	JP, 62-230782, A (日産化学工業株式会社), 9. 10月. 1987 (09. 10. 87) (ファミリーなし)	1-37
A	JP, 1-190681, A (吉富製薬株式会社), 31. 7月. 1989 (31. 07. 89) (ファ ミリーなし)	1-37

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

31. 05. 01

国際調査報告の発送日

12.06.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

福井 悟



4C

9160

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	SNYDER, H. R., jr. 「1H-Pyrazolo[3,4-b]pyridines」 J. Heterocycl. Chem., 12 (6), (1975), p. 1303-1304	1-37

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 38-41 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求の範囲 38-41 は治療による人体の処置方法を包含するものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。